

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

Année 1914

**THÈSE**

N°

---

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

**René PORAK**

Né à Paris, le 3 mars 1886,

Licencié ès sciences naturelles,

Ancien interne des Hôpitaux de Paris,

Médecin auxiliaire de la 13<sup>e</sup> Compagnie de Sapeurs  
de Chemins de fer.

---

# L'ÉPREUVE DE L'HYPOPHYSE

DANS LES MALADIES

DES GLANDES A SÉCRÉTION INTERNE

*(Travail du service du professeur agrégé Henri CLAUDE)*

---

*Président : M. MARFAN, Professeur.*

---

PARIS

LE FRANÇOIS, LIBRAIRE

9 ET 10, RUE CASIMIR-DELAVIGNE

—  
1914

# Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. LANDOUZY

|                                                                        | PROFESSEURS : MM.  |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Anatomie. . . . .                                                      | NICOLAS            |
| Physiologie. . . . .                                                   | CH. RICHEL         |
| Physique médicale. . . . .                                             | WEISS              |
| Chimie organique et Chimie générale. . . . .                           | DESGREZ            |
| Parasitologie et Histoire naturelle médicale. . . . .                  | BLANCHARD          |
| Pathologie et Thérapeutique générales. . . . .                         | ACHARD             |
| Pathologie médicale. . . . .                                           | WIDAL              |
| Pathologie chirurgicale. . . . .                                       | TEISSIER           |
| Anatomie pathologique. . . . .                                         | LEJARS             |
| Histologie. . . . .                                                    | PIERRE MARIE       |
| Opérations et appareils. . . . .                                       | PRENANT            |
| Pharmacologie et matière médicale. . . . .                             | AUGUSTE BROCA      |
| Thérapeutique. . . . .                                                 | POUCHET            |
| Hygiène. . . . .                                                       | MARFAN             |
| Médecine légale. . . . .                                               | CHANTEMESSE        |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie. . . . .                    | THOINOT            |
| Pathologie expérimentale et comparée. . . . .                          | LETULLE            |
|                                                                        | ROGER              |
| Clinique médicale. . . . .                                             | DEBOVE             |
|                                                                        | LANDOUZY           |
|                                                                        | GILBERT            |
|                                                                        | CHAUFFARD          |
|                                                                        | HUTINEL            |
| Maladies des enfants. . . . .                                          |                    |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale. . . . . | GILBERT BALLE      |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . . .               | GAUCHER            |
| Clinique des maladies du système nerveux. . . . .                      | DEJERINE           |
|                                                                        | DELBET             |
| Clinique chirurgicale. . . . .                                         | QUENU              |
|                                                                        | RECLUS             |
|                                                                        | HARTMANN           |
| Clinique ophthalmologique. . . . .                                     | DE LAPERSONNE      |
| Clinique des maladies des voies urinaires. . . . .                     | LEGUEU             |
| Clinique d'accouchements. . . . .                                      | BAR                |
|                                                                        | PINARD             |
|                                                                        | RIBEMONT-DESSAIGNE |
| Clinique gynécologique. . . . .                                        | POZZI              |
| Clinique chirurgicale infantile. . . . .                               | KIRMISSON          |
| Clinique thérapeutique. . . . .                                        | ALBERT ROBIN       |

## Agrégés en exercice

MM.

|            |                   |            |           |
|------------|-------------------|------------|-----------|
| ALGLAVE    | GUENIOT           | LERI       | RICHAUD   |
| BERNARD    | GUILLAIN          | LOEPER     | ROUSSY    |
| BRANCA     | JEANNIN           | MAILLARD   | ROUVIERE  |
| BRUMPT     | JOUSSET (A.)      | MOCQUOT    | SAUVAGE   |
| CAMUS      | LABBE (HENRI)     | MULON      | SCHWARTZ  |
| CASTAIGNE  | LAIGNEL-LAVASTINE | NICLOUX    | SICARD    |
| CHAMPY     | LANGLOIS          | NOBECOURT  | TANON     |
| CHEVASSU   | LECENE            | OKINCZYC   | TERRIEN   |
| COUVELAIRE | LEMIERRE          | OMBREDANNE | TIFFENEAU |
| DESMAREST  | LENORMANT         | RATHERY    | VILLARET  |
| GOUGEROT   | LEQUEUX           | RETTERER   | ZIMMERN   |
| GREGOIRE   | LEREBoullet       | RIBIERRE   |           |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MON PÈRE

LE DOCTEUR CHARLES PORAK

Membre de l'Académie de Médecine.

A MON ONCLE

LE DOCTEUR A. RENAULT

Président de la Société de Dermatologie.



## A MES MAÎTRES

---

### DANS LES HOPITAUX :

#### Externat :

- MM. le Professeur DELBET (1908-1909).  
les Docteurs CARNOT et LEREBoulLET (1909-1910).  
le Professeur agrégé RATHERY, mon maître de conférences d'Internat.

#### Internat :

- MM. les Docteurs VURPAS et APERT (1910-1911).  
— LÉON BERNARD et NETTER (1911-1912).  
— Henri CLAUDE (1912-1913).  
les Professeurs ROGER et MARFAN (1913-1914).  
les Docteurs GANDY, HALBRON, LAIGNEL-LAVASTINE,  
RIBADEAU, NOBÉCOURT, DUMAS, VILLARET.

### DANS LES LABORATOIRES :

- MM. le Professeur GLEY, Laboratoire de Biologie générale  
du Collège de France (1911-1914).  
le Docteur Louis MARTIN, Institut Pasteur (1910-1911).  
le Professeur agrégé MULON, Laboratoire d'Histologie  
de la Faculté de Médecine (1911-1914).  
le Professeur agrégé Jean CAMUS, Laboratoire de Physiologie  
de la Faculté de Médecine (1912-1913).



|                                                                                                         | Pages |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| INTRODUCTION . . . . .                                                                                  | 9     |
| CHAPITRE I. — Technique. . . . .                                                                        | 11    |
| A. Les extraits hypophysaires . . . . .                                                                 | 11    |
| B) Méthodes d'exploration du sujet . . . . .                                                            | 11    |
| a) La glycosurie provoquée . . . . .                                                                    | 14    |
| b) Les modifications cardio-vasculaires . . . . .                                                       | 15    |
| CHAPITRE II. — L'épreuve de l'hypophyse chez les sujets normaux. . . . .                                | 19    |
| A. Action de l'hypophyse chez l'homme. . . . .                                                          | 21    |
| I. Action sur la pression artérielle. . . . .                                                           | 21    |
| 1. Étude de la pression maxima . . . . .                                                                | 21    |
| 2. — — minima . . . . .                                                                                 | 26    |
| 3. — — différentielle. . . . .                                                                          | 27    |
| 4. Étude de l'amplitude maxima . . . . .                                                                | 28    |
| II. Action sur le poul radial. . . . .                                                                  | 29    |
| 1. Après injection intraveineuse . . . . .                                                              | 29    |
| 2. — intramusculaire . . . . .                                                                          | 30    |
| B. Essai d'interprétation physiologique . . . . .                                                       | 32    |
| CHAPITRE III. — L'épreuve de l'hypophyse dans les maladies des<br>glandes à sécrétion interne . . . . . | 35    |
| A. Les syndromes addisoniens . . . . .                                                                  | 35    |
| a) Étude des observations. . . . .                                                                      | 35    |
| b) Déductions pathogéniques. . . . .                                                                    | 37    |
| c) Application au diagnostic de l'insuffisance surrénale. . . . .                                       | 39    |
| B. La maladie de Basedow . . . . .                                                                      | 41    |
| a) Étude des observations. . . . .                                                                      | 42    |

|                                                                            | Pages |
|----------------------------------------------------------------------------|-------|
| b) Dédutions pathogéniques . . . . .                                       | 43    |
| c) Application au diagnostic du goitre exophtalmique . .                   | 46    |
| d) Le traitement hypophysaire du goitre exophtalmique.                     | 51    |
| C. Le myxœdème.]. . . . .                                                  | 53    |
| a) Étude des observations . . . . .                                        | 53    |
| b) Dédutions pathogéniques . . . . .                                       | 54    |
| c) Application au diagnostic de l'insuffisance thyroï-<br>dienne . . . . . | 57    |
| D. L'infantilisme . . . . .                                                | 58    |
| E. Autres maladies des glandes à sécrétion interne . . . .                 | 60    |
| OBSERVATIONS . . . . .                                                     | 63    |
| CONCLUSIONS . . . . .                                                      | 99    |

# L'ÉPREUVE DE L'HYPOPHYSE

DANS LES MALADIES

DES GLANDES À SÉCRÉTION INTERNE

---

## INTRODUCTION

---

Au début de notre troisième année d'internat (mai 1912), Henri Claude a vivement attiré notre attention sur l'intérêt des injections d'extraits glandulaires pour le diagnostic de certaines maladies et il nous a conseillé de rechercher s'il existe des réactions physiologiques particulières correspondant aux altérations fonctionnelles de telle ou telle glande à sécrétion interne. Depuis plus de deux ans nous réunissons des observations sur cette question, mais il nous paraît impossible actuellement d'exposer l'ensemble des faits recueillis et nous limiterons cette thèse à l'étude des effets de certains extraits hypophysaires dans les maladies des glandes à sécrétion interne.

Des expériences faites sur les animaux ont appris que les extraits d'hypophyse ont de nombreux effets sur l'organisme — effets d'ailleurs largement utilisés par les thérapeutes — mais qu'il est difficile d'étudier à notre point de vue, car ces effets ne peuvent s'inscrire ou se

mesurer chez l'homme. Notre but n'est donc pas de faire une étude complète des modifications physiologiques produites par les extraits d'hypophyse mais d'établir des tests précis facilement comparables avant et après une injection intravasculaire ou intramusculaire d'extrait d'hypophyse. Nous avons cru adopter une base solide à nos recherches en étudiant l'action de ces extraits sur les échanges hydrocarbonés et sur l'appareil cardio-vasculaire. Cette double action fut peu étudiée par les cliniciens, aussi avons-nous dû établir des tests normaux avant d'aborder notre étude chez des malades et notre thèse, après un chapitre de technique, comprend :

I. — Un chapitre sur l'action des extraits hypophysaires chez les sujets normaux.

II. — Un chapitre sur l'action de ces mêmes extraits chez les sujets atteints de maladies des glandes à sécrétion interne.

## CHAPITRE I

### TECHNIQUE

---

L'exposition de notre technique comporte :

- 1° L'étude des extraits hypophysaires injectés;
- 2° L'étude des méthodes employées pour apprécier :
  - a) La glycosurie provoquée;
  - b) Les modifications cardio-vasculaires.

#### A. — Les extraits hypophysaires (1) :

L'idéal serait de se servir d'un produit chimiquement pur et cristallisé qui serait à l'hypophyse ce que l'adrénaline est à la glande surrénale. Des efforts nombreux ont été faits pour isoler un semblable principe. Ils ont montré que l'hypophyse est, au point de vue chimique, d'une grande complexité. Pour intéressants que puissent

(1) L'épreuve des extraits hypophysaires chez les Basedowiens par Henri Claude, A. Baudouin et R. Porak. Extrait des *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris* (séance du 19 juin 1914).

être ces travaux au point de vue de la théorie, en pratique on ne se sert que d'extraits d'hypophyse obtenus par macération de la glande dans des solvants appropriés. En raison même de cette complexité chimique de l'hypophyse, les extraits possèdent une activité qui est, dans une certaine mesure, en rapport avec leur mode d'obtention.

Celui-ci doit donc être précisé :

Nous avons presque toujours employé un extrait hypophysaire obtenu en partant du lobe postérieur de l'hypophyse et titré de telle sorte que 1 centimètre cube du produit injectable équivaut à un demi-lobe postérieur d'hypophyse de bœuf (ce qui correspond à 5 centigrammes de poudre hypophysaire, le lobe postérieur d'hypophyse de bœuf pesant, desséché, une moyenne de 10 centigrammes).

Cet extrait est préparé par l'action de l'alcool à 70° sur la poudre hypophysaire sèche et délipoidée. L'alcool étant ensuite évaporé, le résidu est redissous dans l'eau salée pour former la solution injectable. Dans quelques essais, nous avons employé un extrait aqueux. Les effets sont à peu près les mêmes que ceux de l'extrait alcoolique; il existe cependant quelques différences comme nous l'a montré l'expérience suivante. Nous sommes partis de 10 grammes de poudre sèche du lobe postérieur. Elle a été délipoidée et a servi, par macération dans l'eau, à préparer un extrait aqueux, c'est la solution n° 1. On en préleva quelques centimètres cubes pour préparer des ampoules, et le reste fut desséché à froid et dans le vide.

Par action de l'alcool à 70° sur cet extrait aqueux, on obtint une solution alcoolique et un résidu. Ce dernier, redissous dans l'eau, constitua la solution n° 3. La solution alcoolique desséchée donna un extrait qui fut redissous dans l'eau salée et forma la solution n° 2. Ces 3 solutions furent faites aux mêmes taux (1 centimètre cube = un demi-lobe postérieur d'hypophyse de bœuf).

En les injectant aux mêmes sujets, nous avons constaté que la solution n° 3 n'a point d'activité physiologique, mais que son injection est douloureuse. Avec la solution n° 3, le malade éprouve au point piqué des élancements très pénibles qui peuvent durer longtemps. Les solutions nos 1 et 2 agissent de façon analogue au point de vue qualitatif. Elles ont une forte action physiologique : pâleur, glycosurie, réplétion intestinale. Quantitativement, l'effet produit par la solution aqueuse est certainement le plus intense, à doses équivalentes. Mais elle participe des propriétés douloureuses de la solution n° 3 et cette douleur locale, si elle est un peu intense, peut provoquer pour son compte, des modifications vasculaires qu'il ne faudrait pas attribuer à l'injection d'hypophyse.

La solution n° 2 provoque une douleur à l'injection beaucoup moins marquée et d'ordinaire très passagère. L'extrait hypophysaire de Choay, dont la préparation se fait au moyen de l'alcool à 70°, a une action très comparable à celle de la solution n° 2. C'est ce produit en usage dans les services hospitaliers que nous avons surtout utilisé. Mais nous le répétons, ses effets sont un peu moins intenses, quoique de même sens que ceux

provoqués par l'extrait aqueux. Aussi, peut-on avoir intérêt à employer ce dernier, en physiologie ou en thérapeutique, si l'on veut obtenir l'effet maximum.

Dans quelques expériences chez l'homme normal, nous avons comparé l'action des extraits injectables d'hypophyse de Choay à celle de l'infundibuline de Billon et à l'hypophysine de Creil.

#### B. — Méthode d'exploration du sujet.

a) *La glycosurie provoquée.* — L'extrait d'hypophyse de Choay, à la dose de 5 à 10 centigrammes, ne détermine pas chez l'homme normal de la glycosurie. Pour obtenir ce phénomène, il faut au préalable faire absorber au sujet un repas d'épreuve, incapable par lui-même d'entraîner la glycosurie. Le repas d'épreuve que nous utilisons à la suite de Henri Claude et A. Baudouin est constitué par 100 grammes de pain, 75 centilitres de lait et 8 morceaux de sucre.

Le repas d'épreuve doit être pris aussitôt avant l'injection. Henri Claude et A. Baudouin ont en effet montré que la glycosurie hypophysaire fait complètement défaut si le repas d'épreuve est pris trop longtemps avant l'injection des produits d'hypophyse.

Des échantillons d'urines sont recueillis toutes les heures ou toutes les deux heures, pendant 12 heures, l'apparition de la glycosurie étant plus ou moins tardive.

Les dosages du glucose faits au polarimètre étaient

le plus souvent vérifiés au laboratoire de A. Baudouin à la Salpêtrière par le dosage chimique avec la liqueur de Fehling, après défécation par le réactif de Patein.

b) *Les modifications cardio-vasculaires.* — Pour apprécier les modifications cardio-vasculaires, nous avons suivi l'état du pouls et de la pression artérielle avant et après les injections intramusculaire ou intravasculaire des extraits d'hypophyse. Dans quelques cas, avec l'aide de notre ami Daniel Rouflier, nous avons déterminé plus exactement les variations « cinématiques » de l'appareil circulatoire en nous servant du polygraphe de Mackensie et de l'électro-cardiographe d'Einthoven.

La pression artérielle était toujours mesurée avec l'appareil de Pachon et je suis resté fidèle à la méthode primitive avec brassard unique. Dans ces dernières années de nombreux auteurs ont proposé des modifications au dispositif de V. Pachon, portant sur les dimensions, et le siège d'application de brassard. On a même proposé l'emploi de deux brassards pour abolir les oscillations supramaximales. Les discussions ne sont pas encore épuisées; il y a surestimation de la pression maxima fournie par l'appareil de V. Pachon disent les uns; mais, répondent les autres, cette objection tient en réalité à ce qu'il y a sous-estimation de la pression maxima avec tous ces oscillomètres nouveaux plus ou moins combinés avec l'ancienne méthode de Riva-Rocci. En ce qui concerne la pression minima, tous les auteurs admettent que l'appareil de Pachon permet d'obtenir l'approximation la plus grande.

Il est parfois difficile de différencier au cours de la

décompression de l'appareil de Pachon le début de la période d'oscillations croissantes (qui caractérise la pression maxima) et le début de la période d'oscillations décroissantes (qui caractérise la pression minima); pour éviter ces importantes causes d'erreur nous avons toujours noté la dimension de toutes les oscillations de façon à pouvoir, après coup, revoir et discuter la courbe des oscillations.

En procédant de la sorte on obtient des chiffres, sinon absolument exacts, du moins comparables et, l'oscillomètre de Pachon étant très sensible, on ne peut admettre que les différences de pression indiquées avant et après nos injections d'extraits hypophysaires tiennent à une indication erronée de l'appareil.

La sphygmomanométrie ainsi comprise et la palpation du pouls nous renseignent donc sur les modifications cardio-vasculaires dues aux injections de l'hypophyse.

Pour que l'épreuve des extraits hypophysaires soit valable, il faut prendre le pouls et la pression artérielle fréquemment après l'injection, toutes les deux minutes d'abord puis toutes les cinq minutes par exemple.

Il importe en effet d'insister sur l'apparition précoce des premières modifications cardio-vasculaires; dès les premières minutes on est souvent frappé d'observer des réactions importantes. Nous appelons « réactions immédiates » les modifications cardio-vasculaires observées dans la demi-heure qui suit l'injection des extraits hypophysaires. Les réactions consécutives apparaissent dans les deux premières heures et les réactions lointaines dans les heures qui suivent.

Les réactions consécutives et les réactions lointaines ont une valeur plus discutable que les réactions immédiates, car de nombreuses causes peuvent au cours de la journée agir sur le rythme cardiaque et sur la pression artérielle.

Pratiquement, l'épreuve des extraits hypophysaires peut être schématisée de la façon suivante : le sujet à étudier prend le repas d'épreuve sus-indiqué, son pouls et sa pression artérielle sont notés avant l'injection. L'injection d'extrait hypophysaire (lobe postérieur) de Choay est faite en plein muscle deltoïde. Le pouls et la pression artérielle sont inscrits de 2 à 5 minutes d'intervalle. Les urines sont recueillies toutes les heures ou toutes les deux heures. Ainsi peuvent être dressées plusieurs courbes indiquant nettement les modifications physiologiques dues à l'injection intramusculaire des extraits d'hypophyse.



## CHAPITRE II

### L'ÉPREUVE DE L'HYPOPHYSE CHEZ LES SUJETS NORMAUX

---

De nombreuses recherches expérimentales ont été faites dans ces dernières années, sur l'action cardio-vasculaire des extraits d'hypophyse, certains médecins s'étonnent que les physiologistes ne paraissent pas d'accord sur les effets cardio-dynamiques de ces extraits.

En réalité, les discussions et les contestations apparentes ne sont nullement réelles ! et la mise au point de la question est aisée. Nul ne conteste que le lobe postérieur de l'hypophyse, voire même les deux lobes de l'hypophyse, prélevés frais, triturés dans de l'eau physiologique puis filtrés, ne déterminent de l'hypertension et uniquement de l'hypertension (Oliver et Schäfer, Sw. Vincent, de Cyon, par ex.). Mais, il n'en va plus de même, si l'on tente d'isoler par différents procédés chimiques des produits hypophysaires (J.-B. Houssaye,

Henri Claude et Baudouin, Fühne) et il est intéressant de remarquer qu'en injectant à l'animal ces produits organiques isolés, de diverses façons, des extraits hypophysaires totaux, il apparaît souvent au milieu d'une courbe d'hypertension un stade plus ou moins allongé d'*hypotension*.

Nous avons comparé nos tracés carotidiens obtenus en injectant au chien, au lapin et au chat les produits hypophysaires isolés par Henri Claude et Baudouin, aux tracés publiés par J.-B. Houssaye d'une part et par Fühne d'autre part : tous ces tracés sont identiquement du même type bien que la technique chimique employée pour la préparation de ces produits soit tout à fait différente. Les tracés de J.-B. Houssaye et de Fühne, comme les nôtres, présentent aussitôt après l'injection une hypertension minime et courte (1) puis vient le stade d'hypotension très marqué, surtout chez le chien, et enfin une nouvelle élévation de pression artérielle qui pendant longtemps dépasse légèrement la pression carotidienne initiale; cette dernière phase est essentiellement caractérisée par l'augmentation considérable de l'amplitude cardiaque (phénomène très intéressant décrit dès 1898 par E. de Cyon sous le nom d'actions pulse) (2).

Si maintenant nous comparons les tracés précédents au tracé classique d'Oliver et Schäfer, uniquement hypertenseur, il faut admettre qu'au cours des manipu-

(1) Cette seule réaction existe, lorsqu'on injecte des doses très faibles d'extraits (Henri Claude et Hallion. Inédit).

(2) Die physiologischen Herzgifte, II Theil, von E. von Cyon. *Archiv für die ges. Physiologie*. Bd. 73, 1898.

lations chimiques des substances hypotensives cessent d'être masquées dans le complexe organique des extraits hypophysaires.

## A. — Action de l'Hypophyse chez l'homme

### I. — ACTION SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE

#### 1° *Étude de la pression maxima.*

Nous revenons (1) sur ces considérations expérimentales pour rappeler dans quelles conditions les extraits hypophysaires qu'on dit habituellement hypertenseurs, peuvent présenter passagèrement des effets d'hypotension. Ces considérations sont surtout importantes pour expliquer les effets de certains extraits hypophysaires chez l'homme. En effet, certains extraits hypophysaires couramment employés en clinique (nous avons surtout utilisé les extraits de Choay mais nous avons observé des phénomènes analogues avec l'infundibuline de Billon et avec l'hypophysine [ocytocique] de Creil) déterminent chez les sujets normaux, une réaction hypotensive immédiate qui nous paraît caractéristique. Cette réaction hypotensive immédiate a échappé à la plupart des médecins pour deux raisons principales :

(1) Henri Claude et René Porak : Sur l'action cardio-vasculaire de certains extraits d'hypophyse. *Comptes rendus des séances de la Société de biologie* (séance du 1<sup>er</sup> février 1913).

Henri Claude et René Porak : Sur l'action hypotensive de certains extraits hypophysaires. *Presse médicale*, 10 janvier 1914.

1° Les extraits hypophysaires précités à doses très faibles, en injection intramusculaires donnent des réactions minimales et discutables.

2° Les extraits à doses faibles, en injection intraveineuses donnent des réactions hypotensives évidentes mais de courte durée. (Voir nos observations à la fin

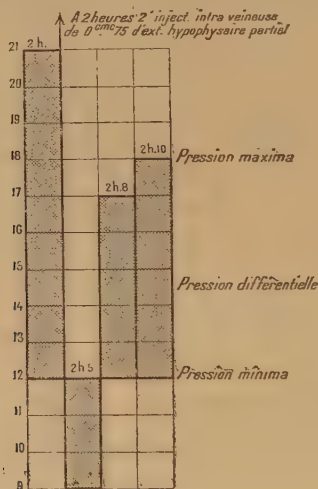


Figure 1.

de ce travail : 10 minutes après l'injection la pression artérielle est redevenue normale.)

En dehors de ces deux cas, la réaction hypotensive immédiate des extraits hypophysaires est facile à mettre en évidence. Si on injecte en plein muscle (fesse ou muscle deltoïde) les doses moyenne ou un peu forte d'extraits hypophysaires de 2, 5, de 5 ou de 10 centigrammes de poudre sèche d'hypophyse (répondant à 1 quart, à 1 demi ou à 1 lobe postérieur d'hypophyse de

bœuf) la réaction hypotensive immédiate ne saurait échapper aux observateurs.

J'ai repris encore récemment cette étude sur des sapeurs de bonne volonté, en parfaite santé. Dans ces observations j'ai trouvé, comme dans mes publications antérieures avec Henri Claude, des réactions immédiates hypotensives. Chez un sapeur, par exemple, après injection de 3 cg. 75 d'hypophyse (lobe postérieur) de Choay, la pression maxima (nous parlerons plus loin de la pression minima) baisse progressivement et, en 17 minutes, tombe de 18 à 16 centimètres de Hg. 30 minutes après l'injection, la pression maxima mesure encore 16 centimètres de Hg. Sur moi-même l'injection intramusculaire de 2 cg. 5 de poudre sèche d'hypophyse (lobe postérieur) Choay (la pression artérielle étant prise par mon ami Chabanier) fait tomber la pression maxima de 15 à 12 centimètres de Hg en 4 minutes et cette pression de 12 centimètres de Hg s'est maintenue pendant la période de réaction immédiate (la première demi-heure après injection, d'après notre définition).

J'ai dressé les courbes d'un grand nombre de cas dans lesquels les réactions immédiates sont tout à fait analogues à celles des deux cas précédents (nous retenons ici comme plus haut l'étude de la pression maxima seulement). Il serait fastidieux d'entrer dans les détails de ces observations et il est plus instructif d'en faire ressortir les résultats. Dans 34 observations\* sur 35 nous avons observé des réactions hypotensives immédiates. (après l'injection de 1 cg. 25 d'extrait sec d'hypophyse dans 1 cas, de 2 cg. 50 dans 2 cas, de 3 cg. 25 dans

2 cas, de 5 centigrammes dans 4 cas, de 7 cg. 50 dans 2 cas, de 10 centigrammes dans 24 cas) (1).

Dans une seule observation sur 35, nous avons noté une réaction hypertensive immédiate; il s'agissait d'une femme atteinte d'une polynévrite éthylique des plus graves. Cette seule observation paraît montrer l'intérêt d'étudier les épreuves hypophysaires et d'une façon générale les épreuves glandulaires dans les maladies du système nerveux, comme nous nous attachons depuis plusieurs années à les suivre dans les maladies des glandes à sécrétion interne.

Lorsqu'on injecte une dose moyenne ou une dose un peu forte de poudre d'hypophyse (2 cg. 5 à 10 centigrammes) la réaction hypotensive est très prolongée : pour bien catégoriser le phénomène par rapport au temps, nous avons déjà distingué la réaction immédiate, celle qui se produit dans la première demi-heure après l'injection d'extrait hypophysaire et la réaction consécutive, celle qui se produit dans les deux premières heures. Dans 29 des cas précédents, les réactions consécutives ont été recherchées : dans 22 cas l'hypotension a persisté ou s'est accrue; dans 3 cas l'hypotension diminue progressivement et tend à revenir à la pression normale; dans 2 cas la pression est franchement normale. Dans 2 cas il y a hypertension : l'un de ces cas présentait déjà une réaction hypertensive immédiate.

(1) L'hypotension débute 3 ou 4 minutes après l'injection. Peut-être ce temps est-il nécessaire à l'absorption de l'extrait? Parfois d'ailleurs dans ces premières minutes, il y a une légère hypertension (dans 3 observations seulement sur 36). S'agit-il d'un effet réflexe avant l'absorption de l'extrait ou s'agit-il d'un effet analogue à celui qu'on observe chez le lapin et chez le chien après l'injection intravasculaire de certains extraits d'hypophyse?

L'autre cas concerne également une femme en convalescence de polynévrite éthylique.

Nous avons appelé réactions cardio-vasculaires lointaines les modifications cardio-vasculaires qui surviennent plus de deux heures après une injection d'extrait hypophysaire. Ces réactions sont plus discutables car de nombreuses causes peuvent agir sur la pression artérielle et déformer la courbe de l'extrait hypophysaire. Cependant, lorsqu'il s'agit de sujets maintenus au lit, soumis à une alimentation légère, comme dans nos cas, on observe plusieurs heures après l'injection d'extrait hypophysaire, parfois le lendemain, des chiffres qui font suite logiquement aux réactions consécutives. Sur 17 cas dans lesquels nous avons suivi les réactions lointaines, 12 cas présentaient encore de l'hypotension, la courbe remontait, mais remontait lentement comme s'il était difficile au myocarde de recouvrer son impulsion initiale.

Dans 2 cas, la pression était normale et dans 3 cas l'hypertension était nette. Ces chiffres doivent être discutés et surtout vérifiés car, pour affirmer l'exactitude de ces réactions lointaines, il faudrait s'astreindre à prendre la pression artérielle toutes les heures au moins, le jour et la nuit.

L'étude systématique des réactions lointaines devrait s'attacher surtout par la suite, à contrôler la place infime qu'occupe l'hypertension dans nos courbes. Actuellement, en me basant sur mes documents, les mêmes produits hypophysaires ont, à dose plus faible (eu égard au poids du corps), une action hypotensive

plus marquée chez l'homme que chez le chien, chez le chat et surtout chez le lapin.

## 2° *Étude de la pression minima.*

La pression minima ne subit pas toujours des variations parallèles à celles de la pression maxima. Les réactions immédiates sont variables suivant l'adaptivité dynamique de l'appareil circulatoire :

1° Dans certains cas, d'emblée, la pression minima baisse, rendant ainsi moindre le travail du myocarde affaibli. Ce phénomène est constant après l'injection intraveineuse d'extraits hypophysaires (voir Observations à la fin); il faut d'ailleurs qu'il en soit ainsi car quelquefois, la pression maxima tombe après l'injection au-dessous du chiffre initial de la pression minima. Dans ce cas, la sollicitation est brusque et impérieuse et l'adaptation cardio-vasculaire par la baisse simultanée de la pression maxima et de la pression minima se fait dès la première minute qui suit l'injection.

2° Dans d'autres cas, la pression minima ne bouge pas, bien que la pression maxima baisse : le cœur affaibli peut se fatiguer en supportant ainsi la même charge vasculaire qu'auparavant. L'adaptation immédiate de l'appareil circulatoire manque donc dans ce cas.

3° Enfin, assez souvent (dans 10 cas sur 35), la pression minima s'élève en même temps que la pression maxima baisse. C'est un non-sens de la dynamique circulatoire : le cœur s'affaiblit et les obstacles vasculaires augmentent. La courbe de la P. M. et la courbe

de la p. m. se rapprochent et tendent à se confondre : la circulation se fait mal ; le malade est très pâle ; s'il présente une hémorragie, celle-ci s'arrête (d'où l'application des extraits hypophysaires dans le traitement des hémoptysies).

L'évolution des deux courbes, celle de la P. M. et celle de la p. m. ne sauraient se prolonger dans le sens indiqué, sans compromettre gravement la fonction circulatoire. En effet, dans nos cas, où la dose thérapeutique n'a pas été dépassée, la p. m. avant la fin de la première demi-heure est redevenue normale, supprimant ainsi l'obstacle vasculaire.

L'importance de la pression minima au point de vue de l'adaptation dynamique de l'appareil circulatoire paraît encore plus évidente en étudiant les réactions consécutives et les réactions lointaines. Les réactions consécutives de la pression minima sont caractérisées par une diminution notable de la charge des artères, et cette diminution devient plus nette encore, longtemps après l'injection d'extrait hypophysaire (24 heures après cette injection dans un de nos cas) : la pression minima baisse encore ou reste aussi basse tandis que la pression maxima se relève.

### 3° *Étude de la pression différentielle.*

Les modifications de la pression différentielle s'expliquent aisément par les faits précédents. D'une façon générale les injections intramusculaires d'extraits hypophysaires diminuent la pression différentielle de 2 à 4 centimètres de Hg ; cette diminution tient ou bien

uniquement à la chute de la pression maxima, ou bien à cette même chute, jointe à l'élévation de la pression minima. L'équilibre cardio-vasculaire tend à se produire dans les réactions consécutives ou dans les réactions lointaines et on peut en mesurer les progrès par l'augmentation de la pression différentielle; cette augmentation est due à l'élévation de la pression maxima et quelquefois aussi à la chute de la pression minima.

#### 4<sup>e</sup> *Étude de l'amplitude maxima.*

L'étude oscillométrique de l'artère radiale fournit encore une donnée sur laquelle nous avons insisté dans une note, publiée avec Henri Claude, à la Société de biologie : il s'agit de l'amplitude de l'oscillation maxima (le même brassard étant resté en position avant et après l'injection d'extrait hypophysaire pendant toute la durée de l'épreuve). Cette amplitude — qui paraît dépendre du débit sanguin de l'artère radiale — diminue de moitié ou plus dans l'épreuve des extraits hypophysaires. Dans une de nos observations, l'oscillation maxima de 6 divisions 5 de l'appareil de Pachon avant l'injection d'extrait hypophysaire est réduite 50 minutes après l'injection à 1 division 5.

En pratiquant des réinjections intramusculaires d'extraits hypophysaires, on peut prolonger et augmenter l'action cardio-dépressive. Voici une courbe, obtenue chez une malade atteinte d'hémoptysie (fig. 2) :

## II. — ACTION SUR LE POULS RADIAL.

### 1° Après injection intraveineuse.

Le pouls radial, après l'injection intraveineuse d'extraits hypophysaires, est modifié dans sa fréquence, dans son rythme et dans son amplitude :

a) *Action sur la fréquence du pouls radial.* — Le

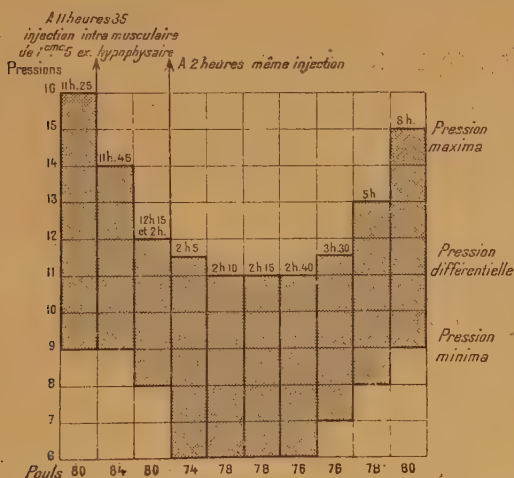


Figure 2.

pouls radial inscrit à l'aide de l'appareil de Mackenzie, présente deux phases :

- 1° Une phase de tachycardie ;
- 2° Une phase de ralentissement cardiaque.

1° La phase de tachycardie débute 15 secondes environ après l'injection intraveineuse de 0 cg. 50 à 0 cg. 75

d'extrait hypophysaire délipé et purifié. Cette accélération augmente progressivement, atteint de 30 à 50 secondes après l'injection son maximum de 100 à 150 pulsations dans une minute et enfin se ralentit peu à peu. La durée de la tachycardie n'a pas dépassé dans nos observations 65 secondes.

2° La phase de ralentissement cardiaque est constante : mais dans 2 cas seulement sur 15 une véritable bradycardie de 40 à 44 pulsations dans une minute s'est installée. La durée de cette phase ne dépasse pas 1 min. 30 secondes.

b) *Action sur le rythme cardiaque.* — Pendant la phase à ralentissement cardiaque on peut voir survenir :

1° Une arythmie sinusale légère ;

2° Des extrasystoles auriculaires ou ventriculaires : celles-ci ont été notées chez des malades ayant déjà présenté antérieurement cette modification du rythme cardiaque.

c) *Action sur l'amplitude du pouls radial.* — L'amplitude du pouls radial a tendance à diminuer après les injections d'extrait hypophysaire ; cet effet apparaît à la fin de la période de tachycardie et devient plus marqué au cours de la phase à ralentissement cardiaque.

## 2° Après injection intramusculaire.

Les injections intraveineuses d'extraits hypophysaires ne peuvent être utilisées en clinique dans toutes les maladies des glandes à sécrétion interne et il faut recourir pour l'épreuve hypophysaire aux injections

intramusculaires, bien que ces injections, en ce qui concerne les modifications du pouls, fournissent des résultats moins précis que les injections intraveineuses.

D'une façon générale, après l'injection de 5 à 10 centigrammes de poudre d'hypophyse, on constate des modifications du nombre des pulsations radiales. Ces modifications sont peu marquées; elles consistent en accélération ou en ralentissement ne dépassant pas 10 pulsations. Parfois dans la dernière heure ou dans les deux heures qui suivent l'injection, plusieurs phases de ralentissement et d'accélération minimales du pouls se succèdent. On rencontre cependant chez certains sujets hospitalisés mais paraissant indemnes de maladie des glandes à sécrétion interne soit un ralentissement, soit une accélération importants du pouls. D'après nos observations il y aurait donc trois types de sujets :

1° Ceux chez lesquels les réactions immédiates et consécutives du pouls sont minimales (19 cas sur 30);

2° Ceux chez lesquels un ralentissement important du pouls se produit sans phase d'accélération cardiaque, (7 cas sur 30) (1);

(1) Exemples : B..., fille de 18 ans, atteinte de débilité mentale.

Injection de 1 cm<sup>3</sup> 80 d'hypophyse (L. P.) Choay. *Courbe d'hypotension.*

|                           |                           |
|---------------------------|---------------------------|
| Avant l'injection . . . . | 88 pulsations par minute. |
| Après 5 minutes. . . .    | 84 — —                    |
| — 11 — . . . .            | 82 — —                    |
| — 15 — . . . .            | 78 — —                    |
| — 30 — . . . .            | 76 — —                    |

Te..., femme atteinte de polynévrite éthylique.

Injection de 2 centimètres cubes d'hypophyse (L. P.) Choay. *Courbe d'hypertension.*

|                           |                            |
|---------------------------|----------------------------|
| Avant l'injection . . . . | 112 pulsations par minute. |
| Après 8 minutes. . . .    | 96 — —                     |
| — 20 — . . . .            | 92 — —                     |

3° Ceux chez lesquels une accélération importante du pouls se produit sans phase de ralentissement cardiaque (4 cas sur 30) (1).

Ces différents modes de réactions ne sont nullement superposables à des modifications particulières de la tension artérielle.

## B. — Essai d'interprétation physiologique

Sans entrer dans le détail du mécanisme de l'action cardio-vasculaire des extraits d'hypophyse, il importe d'insister sur cette dissociation de l'effet sur la fréquence du pouls d'une part et de l'effet sur la tension artérielle d'autre part. La chute de tension maxima qui caractérise essentiellement l'action de certains extraits hypophysaires sur la tension artérielle, paraît due à un effet sur le muscle cardiaque. Nous avons apporté avec Henri Claude et Daniel Routier une preuve physiologique à l'appui de cette interprétation au moyen de l'électrocardiographie : l'injection intravasculaire de 0 gr. 0125 à

(1) En voici 2 exemples :

G..., femme atteinte de syringomyélie.

Injection de 2 centimètres cubes d'hypophyse Choay.

|                           |                           |   |   |
|---------------------------|---------------------------|---|---|
| Avant l'injection . . . . | 80 pulsations par minute. |   |   |
| Après 2 minutes. . . .    | 100                       | — | — |
| — 5 — . . . .             | 92                        | — | — |
| — 8 — . . . .             | 88                        | — | — |
| — 23 — . . . .            | 88                        | — | — |

Moe..., femme atteinte de neurasthénie.

Injection de 2 centimètres cubes d'hypophyse Choay.

|                          |                           |   |   |
|--------------------------|---------------------------|---|---|
| Avant l'injection. . . . | 84 pulsations par minute. |   |   |
| Après 10 minutes. . . .  | 116                       | — | — |
| — 30 — . . . .           | 92                        | — | — |

0 gr. 075 d'extrait hypophysaire (L. P.) au lapin détermine les troubles de conductibilité cardiaque suivants :

a) *Dissociation auriculo-ventriculaire.* — Celle-ci affecte le rythme 2 : 1, c'est-à-dire une contraction auriculaire sur deux, bloquée.

b) *Allongement de l'intervalle P-R.* — C'est-à-dire retard du passage du stimulus de l'oreillette au ventricule; dans la plupart du cas, P-R. mesurait 0",18 au lieu de 0",06, donc un temps triple du temps normal.

Ces mêmes phénomènes se produisent après la section des deux pneumogastriques et il faut admettre une action élective des extraits d'hypophyse sur le myocarde, en particulier sur les fibres hisiennes.

Si chez le lapin l'hypotension et la bradycardie (1) peuvent dépendre d'un effet sur le myocarde, nous ne pensons pas que chez l'homme l'action sur le myocarde suffise à expliquer les différentes actions cardio-vasculaires des extraits d'hypophyse. La dissociation des effets sur la fréquence du pouls et sur la tension artérielle chez l'homme paraît confirmer cette hypothèse : la diminution de la tension artérielle dépendrait d'un affaiblissement du myocarde et la modification du pouls serait sous la dépendance du système nerveux (sympathique et pneumogastrique). Pour élayer définitivement cette hypothèse, il faudrait faire successivement l'épreuve de l'atropine et l'épreuve des extraits hypophysaires et supprimer ainsi le ralentissement du pouls

(1) Il n'y a pas de phase d'accélération cardiaque chez le lapin après l'injection d'extrait hypophysaire (Henri Claude, René Porak et Daniel Routier, *Société de Biologie*, 10 mai 1913).

en conservant l'effet sur la pression artérielle (1). Nous n'avons pas encore fait cette recherche, mais nos observations cliniques rendent cette hypothèse vraisemblable.

Dans quelques observations l'épreuve des extraits hypophysaires a été complétée par la recherche de la glycosurie provoquée.

L'injection intraveineuse ou l'injection intramusculaire d'extraits hypophysaires faites à un sujet sain et à jeun, ne détermine jamais la glycosurie. Il faut donner avant l'injection, un repas d'épreuve spécial.

Dans les conditions précises que nous avons déjà indiquées, un sujet normal élimine de 1 à 10 grammes de glucose par litre dans les 2 ou 3 heures qui suivent l'injection (il en est du moins ainsi dans 14 observations que nous avons réétudiées en vue de cette thèse).

Henri Claude et Baudouin à qui l'on doit de belles recherches sur la glycosurie hypophysaire admettent que celle-ci est due à une action de l'extrait hypophysaire sur le système nerveux sympathique qui empêche la fixation du glucose d'origine alimentaire, dans le foie.

(1) L'expérience ne donnerait peut-être pas un résultat aussi net car de Cyon, qui se servait d'extraits hypophysaires frais et qui expérimentait sur le chien, décrivait une hyperexcitation tonique du vague telle que l'extrait d'hypophyse peut réveiller l'excitabilité de ce nerf, même si l'animal est sous l'influence de l'atropine.

### CHAPITRE III

## L'ÉPREUVE DE L'HYPOPHYSE DANS LES MALADIES DES GLANDES À SÉCRÉTION INTERNE

---

#### A. — L'épreuve de l'hypophyse dans les syndromes addisoniens.

a) *Étude des observations.* — Sergent et Léon Bernard, au début de leur célèbre article sur l'insuffisance surrénale aiguë ont nettement indiqué l'importance clinique de dissocier les syndromes d'Addison d'une part et les états fonctionnels d'insuffisance surrénale d'autre part. Les épreuves glandulaires (par exemple l'épreuve de l'hypophyse) confirment l'importance capitale de cette dissociation clinique et nos observations de syndromes addisoniens se subdivisent en deux groupes dont l'individualité clinique est contrôlée par l'épreuve des extraits hypophysaires;

1° Les syndromes addisoniens avec insuffisance surrénale en évolution ;

2° Les syndromes addisoniens avec insuffisance surrénale améliorée ou guérie, auxquels nous rattachons les syndromes addisoniens frustes avec insuffisance surrénale compensée.

Ces deux groupes cliniques sont caractérisés par l'état fonctionnel des glandes surrénales, suivant la conception de Sergent et Léon Bernard ; dans le premier groupe, l'altération fonctionnelle des glandes surrénales évolue progressivement ; dans le deuxième groupe, l'altération fonctionnelle dont l'histoire clinique semble indiquer l'existence dans le passé, a régressé, laissant des troubles nerveux (pigmentation, asthénie) tenant aux rapports des glandes surrénales et du système nerveux. De ce dernier groupe clinique, peut être rapprochée une observation rare de syndrome addisonien fruste avec insuffisance surrénale compensée ; il s'agit d'un sujet (obs. I) présentant des signes frustes de maladie d'Addison et de maladie de Basedow (1).

La dissociation en deux groupes de nos observations, suivant l'état fonctionnel des glandes surrénales semble justifiée par les résultats de l'épreuve des extraits hypophysaires :

Dans les syndromes addisoniens avec insuffisance surrénale en évolution, les modifications du pouls après

(1) L'insuffisance surrénale compensée par l'hyperfonction thyroïdienne est une hypothèse en désaccord avec la théorie des actions réciproques glandulaires telle que H. Eppinger, W. Falta et C. Rudinger l'ont établie (Ueber die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion. *Zeitschr. für klin. Med.*, 1908 et 1909, LXVI, 452 et LXVIII, 380). Mais on sait que le professeur Gley a réuni des arguments importants contre cette théorie (*Les actualités médicales. Les sécrétions internes*, 1914). Cette question entre d'ailleurs trop indirectement dans notre sujet pour que nous la discutons.

l'injection d'extraits hypophysaires sont normales mais l'action sur la tension artérielle est inverse à l'action normale (1) et la glycosurie hypophysaire manque.

Dans les syndromes addisoniens, avec insuffisance surrénale améliorée, guérie ou compensée, l'action des extraits hypophysaires est normale.

L'épreuve des extraits hypophysaires permet donc de préciser l'état fonctionnel des glandes surrénales. En voici un exemple typique : le professeur Gilbert dans une leçon clinique faite à l'Hôtel-Dieu cette année opposait deux addisoniens : l'un était tuberculeux et les signes cliniques faisaient de rapides progrès; l'autre était syphilitique et s'améliorait nettement par le traitement spécifique. Le professeur Gilbert m'a autorisé à faire l'épreuve des extraits hypophysaires (obs. V et obs. IX). Si l'on représente graphiquement les chiffres de la tension artérielle de ces deux épreuves on voit que les courbes sont inverses l'une de l'autre : dans l'observation V, celle de l'addisonien syphilitique très amélioré, la courbe de la tension artérielle est normale; dans l'observation IX celle de l'addisonien tuberculeux, la courbe de la tension artérielle ressemble à celle qu'on retrouve dans les autres cas de syndrome addisonien, avec insuffisance surrénale en évolution : c'est une courbe inverse et la glycosurie hypophysaire manque.

b) *Déduction pathogénique.* — Si le produit hypophysaire injecté à nos malades était un produit de sécrétion de l'hypophyse, on pourrait édifier un méca-

(1) Nous avons obtenu avec Henri Claude un phénomène analogue expérimentalement (*Soc. de Biol.*, 10 mai 1913).

nisme humoral et admettre que ce produit agit différemment suivant la teneur qualitative et quantitative du milieu intérieur en produits endocrines. Cette hypothèse séduisante ne saurait être admise avant qu'il soit démontré que les produits hypophysaires isolés par Henri Claude et Baudouin sont bien des produits de sécrétion de la glande hypophyse et cette démonstration ne paraît pas facile à fournir!

D'ailleurs, sans recourir à la spécificité glandulaire de l'épreuve des extraits d'hypophyse, il est facile d'expliquer la courbe inverse de la tension artérielle dans les syndromes d'Addison, avec insuffisance surrénale en évolution. On pourrait simplement invoquer ce principe connu de pharmacodynamie, que certaines substances agissant sur la pression artérielle ont une action différente suivant que le sujet, soumis à l'injection de cette substance, est en état d'hypertension ou d'hypotension; ainsi l'addisonien, dont la pression est très basse, pourrait réagir d'une façon anormale aux injections d'extraits hypophysaires.

Une autre explication de la courbe inverse de la tension artérielle convient mieux, nous semble-t-il, étant données les notions récentes sur la physiologie des glandes surrénales. Athanasiu et Gradinesco (1) ont en effet montré qu'une des principales fonctions des glandes surrénales est d'exercer une action tonique sur l'endo-

(1) J. Athanasiu et Gradinesco. Les capsules surrénales et les échanges entre le sang et les tissus (*C. R. de la Soc. de biologie*, 9 août 1909).

A. V. Gradinesco. Der Einfluss der Nebennieren auf den Blutkreislauf und den Stoffwechsel (*Arch. f. die ges. Physiol.*, 1913, CLII, p. 187-253).

thélium des capillaires sanguins. Dès lors, dans l'insuffisance surrénale les échanges matériels entre le sang et le plasma interstitiel du tissu sont profondément troublés. Dans l'épreuve des extraits hypophysaires, les extraits d'hypophyse progressent sans doute plus lentement du plasma interstitiel vers le sang. Or, la pharmacodynamie enseigne qu'une même substance active peut avoir des effets inverses lorsqu'elle est introduite dans l'organisme à dose très faible et à dose forte. Le mode d'absorption des extraits injectés dans les muscles seul différerait chez l'addisonien et chez le sujet normal. Ce mécanisme pathogénique explique également l'absence de glycosurie hypophysaire dans les syndromes addisoniens avec insuffisance surrénale en évolution. D'après les expériences d'Athanasiu et de Gradinesco, les échanges de matière sont réduits dans l'insuffisance surrénale et la mort après capsulectomie serait due à ces troubles. L'hypoglycémie dans la maladie d'Addison cadre avec ces données récentes et l'absence de glycosurie hypophysaire se rattache aussi à ces faits (1).

c) *Application au diagnostic de l'insuffisance surrénale.* — La courbe inverse de la tension artérielle et les résultats de la glycosurie hypophysaire, dans l'épreuve de l'hypophyse peuvent dans certains cas servir d'élé-

(1) Porges (*Zeit. f. klin. Med.*, n° 40, 1911) observe dans 3 cas de maladie d'Addison, l'hypoglycémie.

Bernstein (*Bert. klin. Woch.*, 1911); confirme ce résultat.

Pollak (*Wien. klin. Woch.* n° 15, 1910) montre que la glycosurie adrénalinique manque dans un cas de maladie d'Addison et Forschbach a récemment précisé la question en montrant que, dans la maladie d'Addison, l'hyperglycémie alimentaire et l'hyperglycémie adrénalinique se produisent encore.

ments de diagnostic de l'insuffisance surrénale. Mais ces signes ne sont nullement pathognomoniques et ils n'acquièrent de valeur que par la critique qu'on en fait. En ce qui concerne la glycosurie hypophysaire nous avons montré par exemple avec Henri Claude et Baudouin que dans l'épreuve de l'hypophyse la glycosurie est minime chez les tuberculeux au début et très abondante chez les sujets arthritiques. Ces constatations prouvent que les échanges matériels sont modifiés chez le tuberculeux au début et chez l'arthritique et ces modifications sont, entre autres faits, caractérisées par la diminution chez les uns, par l'abondance chez les autres, de la glycosurie hypophysaire. Dans l'insuffisance surrénale, les troubles profonds des échanges de matières sont caractérisés, entre autres faits, par l'absence de glycosurie hypophysaire.

La réaction cardio-vasculaire inverse peut comme la glycosurie hypophysaire se rencontrer dans différents états pathologiques; nous l'avons notée par exemple au chapitre précédent dans une observation de polynévrite éthylique. Il faut donc admettre ou bien qu'un état fonctionnel analogue existe chez ces différents malades ou bien que d'autres états fonctionnels peuvent aboutir à la même réaction inverse. A cet égard, notre observation X, placée sous la rubrique : « insuffisance surrénale sans syndrome addisonien », est intéressante à discuter.

On y voit que les extraits d'hypophyse déterminent une réaction cardio-vasculaire inverse au cours d'une fièvre typhoïde paraissant compliquée d'insuffisance

surrénale subaiguë et que ces mêmes extraits pendant la convalescence déterminent une réaction cardio-vasculaire immédiate normale. De ce fait, il se dégage une conclusion positive : dans ce cas de fièvre typhoïde comme dans les syndromes addisoniens avec insuffisance surrénale en évolution, l'action des extraits d'hypophyse sur la tension artérielle est inverse de celle qu'on observe normalement.

Mais le trouble fonctionnel démontré par cette épreuve tient ou bien à l'insuffisance surrénale ou bien à un effet particulier de l'infection éberthienne grave. La question n'est pas tranchée par les observations cliniques déjà publiées de fièvre typhoïde compliquée d'insuffisance surrénale. Il faudrait que de nombreux faits fussent encore apportés et que les notions cliniques y fussent complétées par l'étude des critères cytologiques et des critères physiologiques (1) de l'altération fonctionnelle des glandes surrénales.

#### **B. — L'épreuve de l'hypophyse dans la maladie de Basedow.**

Dans une note à la Société de biologie « sur l'action cardio-vasculaire de certains extraits d'hypophyse », Henri Claude et moi, nous signalions incidemment un ralentissement considérable du pouls dans un cas de

(1) Dans un mémoire inédit que nous avons déposé en janvier 1914 à l'Assistance publique, nous avons longuement étudié ces critères; mais nous n'avons pas eu l'occasion de prélever des pièces de typhiques atteints de signes d'insuffisance surrénale.

maladie de Basedow à la suite d'une injection d'extrait hypophysaire (1). A. Baudouin de son côté a observé de nombreux faits analogues et il nous a été possible de réunir 13 observations permettant de décrire une épreuve de l'hypophyse dans la maladie de Basedow (2).

a) *Étude des observations.* — 1° On constate d'abord que l'action cardio-vasculaire mise à part, tout se passe à peu près comme chez le sujet non basedowien. Les malades pâlisent, les fibres musculaires lisses de l'intestin et de l'utérus se contractent. La glycosurie se manifeste d'une façon générale. Cette glycosurie hypophysaire est assez marquée chez les basedowiens. On sait d'ailleurs que la tolérance pour les hydrates de carbone est parfois diminuée dans la maladie de Basedow. On a signalé chez ces malades de véritables diabètes. Ce n'était pas le cas chez aucun de nos sujets. Cependant, comme nous l'avons noté chez trois d'entre eux (obs. I, VI et IX), l'injection du repas sucré provoquait une légère glycosurie alimentaire qui fut dans tous les cas très notablement augmentée par l'injection d'hypophyse.

2° L'action cardio-vasculaire mérite au contraire de nous arrêter. Le pouls qui est accéléré avant l'épreuve se ralentit par l'injection d'hypophyse et souvent d'une

(1) « L'action de l'extrait hypophysaire (lobe postérieur) sur la fréquence du pouls paraît moins constante. Toutefois, un léger ralentissement du pouls est noté dans nos observations. Dans un seul cas — il s'agit d'un cas de maladie de Basedow — le ralentissement a été considérable : 120 pulsations radiales 5 minutes avant l'injection d'extrait d'hypophyse; 80 pulsations, 10 minutes après l'injection ». *Société de biologie*, 1<sup>re</sup> février 1913.

(2) L'épreuve des extraits hypophysaires chez les Basedowiens, Henri Claude, A. Baudouin et R. Porak. Extrait des *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 19 juin 1914.

façon considérable. La chute est de 42 pulsations dans l'observation n° I; elle est dans d'autres cas moins accentuée et ne dépasse pas 8 à 10 pulsations. Il semble que l'abaissement soit d'autant plus marqué, que la tachycardie est plus forte; mais ce n'est pas une règle. Le maximum de l'abaissement est rapidement atteint, quelquefois au bout de quatre à six minutes, rarement le maximum d'effet est plus tardif et ne s'observe qu'après une dizaine de minutes. D'ordinaire, cette brachycardie relative dure peu; le plus souvent après la septième ou huitième minute, le pouls se ralentit à nouveau. Il arrive qu'il rejoigne rapidement le chiffre initial (par exemple obs. II). Mais le plus souvent il reste notablement plus bas, pendant des heures et même des jours. Nous reviendrons plus loin sur cette question.

La courbe de la tension artérielle s'écarte peu de la courbe normale : cependant il y a au début une augmentation de pression de 1 ou 2 centimètres de mercure. Mais nous avons noté chez certains sujets considérés comme normaux une légère hypertension de ce genre. Bientôt, la pression diminue, et elle peut descendre bien au-dessous du chiffre initial (par exemple obs. IV).

Il est malaisé de parler de règle : souvent les différences de pression sont fort minimes; chez les basedowiens, comme chez certains sujets normaux, la pression après injection hypophysaire est en équilibre instable; sollicitée d'une part par la constriction périphérique, de l'autre par l'effet dépressif que l'hypophyse provoque sur le muscle cardiaque.

b) *Déduction pathogénique.* — Certains extraits

hypophysaires qui chez le sujet non basedowien, provoquent une accélération et un ralentissement minime du pouls, modèrent parfois d'une façon considérable la tachycardie du goitre exophtalmique. Dans l'étude de l'épreuve des extraits hypophysaires chez les sujets normaux, nous avons indiqué que les modifications du pouls chez l'homme (1) paraissaient tenir à une action de ces extraits sur les nerfs du cœur. Or on sait que l'accélération du cœur est le fait de l'excitation du sympathique tandis que le ralentissement résulte de l'excitation du pneumogastrique. Dès lors, chez le sujet normal, les produits hypophysaires de Henri Claude et Baudouin agissent à la fois sur le X et sur le sympathique. Que se passe-t-il chez les basedowiens? On a avancé qu'il existait chez ces malades, en dehors de toute injection, un état d'éréthisme des deux systèmes sympathique et autonome. Que le sympathique soit excité, c'est évident de par l'exophtalmie, la glycosurie, la tachycardie. D'autre part, la diarrhée, symptôme si fréquent chez les basedowiens, serait, d'après Eppinger et Hess, le symptôme témoignant de la vagotonie. Quand on injecte à ces sujets nos solutions d'hypophyse, on obtient, comme nous l'avons vu, les mêmes effets que chez le non-basedowien, l'action sur le pouls mise à part. Comme chez le non-basedowien, il est logique de rapporter la glycosurie à l'excitation du

(1) Il s'agit d'une hypothèse cliniquement vraisemblable mais nullement démontrée; il est impossible dans cette question de conclure de l'animal à l'homme. La bradycardie du lapin après l'injection des extraits d'hypophyse est due à une action hisienne et cette action manque chez l'homme.

sympathique, les contractions péristaltiques à celle de la 10<sup>e</sup> paire.

Le ralentissement cardiaque, provoqué par l'hypophyse montre que l'effet principal qu'elle produit sur le cœur des basedowiens résulte de l'excitation de la 10<sup>e</sup> paire. Il faut donc conclure que, chez le sujet non basedowien, l'hypophyse agit sur le rythme cardiaque en excitant les accélérateurs sympathiques; dans la tachycardie basedowienne, les accélérateurs, constamment excités, ne réagissent plus à l'hypophyse et c'est l'action modératrice de la 10<sup>e</sup> paire qui l'emporte.

Nous avons voulu voir ce que donnerait sur la tachycardie basedowienne, l'agent qui est l'excitant par excellence, du système sympathique, c'est-à-dire de l'adrénaline. Nous ne l'avons fait que dans un seul cas, à pression artérielle normale (chez la plupart de nos autres basedowiens, il existait de l'hypertension et l'injection de l'adrénaline eût pu être dangereuse) : il s'agit de la malade de l'observation n° 1 : Mme Val..., âgée de 28 ans, atteinte d'un goitre exophtalmique des plus nets, et chez laquelle l'injection hypophysaire avait produit un ralentissement de 42 pulsations par minute.

Le vendredi 11 avril on injecte à 11 h. 1/2 1 millimètre d'adrénaline de Parke et Davis. La malade n'éprouve aucune des sensations que provoque l'extrait d'hypophyse. Voici comment se sont comportés le pouls et la pression artérielle :

|                    |                         |             |             |
|--------------------|-------------------------|-------------|-------------|
| Avant l'injection. | 126 puls. par min. (1); | P. M. 12,5; | p. m. 8     |
| Après 2 minutes.   | 132                     | —           | 16,5 — 10   |
| — 4 —              | 126                     | —           | 17,5 — 10 + |
| — 6 —              | 124                     | —           | 17,5        |
| — 8 —              | 120                     | —           | 17,5 — 10 + |
| — 12 —             | 119                     | —           | 17,5 — 10   |
| — 14 —             | 122                     | —           | 17,5        |
| — 16 —             | 124                     | —           | 17,5        |
| — 20 —             | 126                     | —           | 16 — 9,5    |
| — 25 —             | 132                     | —           | 14,5 — 9    |
| — 30 —             | 127                     | —           | 14 +        |
| Avant 3 heures     | 134                     | —           | 13,5 — 8    |

L'effet hypertenseur est des plus manifestes.

La fréquence du pouls, au lieu de baisser brutalement, comme elle fait après l'injection d'hypophyse, a, au contraire, légèrement augmenté au début pour rester bientôt aux environs du chiffre initial. L'injection d'adrénaline a donc provoqué une légère excitation des accélérateurs et il s'agit d'une réaction tout à fait différente de la réaction provoquée par l'hypophyse.

c) *Application au diagnostic du goitre exophtalmique.* — Quoi qu'il en soit de la théorie physiologique et en restant sur le terrain de la clinique, on peut considérer ces abaissements du nombre des pulsations sous l'influence de l'injection d'hypophyse comme suffisamment constant pour constituer un nouveau signe du goitre exophtalmique que l'on pourrait appeler l'épreuve de l'hypophyse. Doit-on considérer ce signe comme constant et spécifique; autrement dit, existe-t-il toujours dans le goitre exophtalmique et n'existe-t-il que dans cette affection? Nous ne l'avons jamais vu

(1) Méthode de Riva-Rocci.

manquer dans la maladie de Basedow confirmée. Il peut être plus ou moins marqué. De plus, il peut comme tous les symptômes du goitre exophtalmique varier d'intensité suivant les périodes.

Peut-on les rencontrer, d'autre part, chez des sujets n'ayant aucun symptôme de la série basedowienne, chez des sujets absolument normaux? Nous ne l'avons pas vu et cela doit assurément être rare, mais nous ne prétendons pas qu'on ne puisse le trouver en dehors de la maladie de Basedow. Au reste, cela importe assez peu et il n'existe guère de symptômes pathognomoniques. Nous pouvons dire que le ralentissement du pouls produit par l'hypophyse est dans la maladie de Basedow un phénomène au moins aussi constant que le tremblement ou l'exophtalmie.

Nous avons recherché ce que donne l'épreuve de l'hypophyse, au cours de certains états que l'on a rapprochés à tort ou à raison, du goitre exophtalmique. Nous voulons parler des états basedowiens frustes et de la tachycardie paroxystique.

*États basedowiens frustes.* — Il s'agit de ces syndromes fort nombreux dans lesquels le nervosisme, la tachycardie, les troubles vaso-moteurs, sont plus ou moins mélangés. C'est l'ancienne névrose vaso-motrice de Charcot. Il est certain que la connaissance plus intime de ces cas pourrait être fort utile pour leur prophylaxie et leur traitement. Mais c'est un problème des plus délicats, car nous sommes en présence d'états fonctionnels extrêmement instables sous les influences les plus diverses. Nous nous bornerons à donner ici les

résultats de l'épreuve de l'hypophyse chez deux malades de ce type.

1<sup>o</sup> Mme Bal..., âgée de 27 ans. État névropathique avec tachycardie, dysménorrhée, tremblement léger des mains, sans hypertrophie thyroïdienne, on lui injecte à 10 heures du matin 1 centimètre cube de la solution hypophysaire, ce qui correspond à un demi-lobes postérieur.

Le pouls se comporte comme l'indique le tableau ci-joint :

|                    |             |                            |   |   |
|--------------------|-------------|----------------------------|---|---|
| Avant l'injection. | . . . . .   | 120 pulsations par minute. |   |   |
| Après 2 minutes.   | . . . . .   | 124                        | — | — |
| — 4                | — . . . . . | 126                        | — | — |
| — 6                | — . . . . . | 124                        | — | — |
| — 8                | — . . . . . | 122                        | — | — |
| — 10               | — . . . . . | 120                        | — | — |
| — 15               | — . . . . . | 120                        | — | — |

L'épreuve est donc négative.

2<sup>o</sup> M. L..., âgé de 47 ans. C'était un nerveux. Il présente de la tachycardie modérée (100-105 pulsations à la minute) avec une exophtalmie légère et un peu de tremblement des mains. Le corps thyroïde ne semble pas augmenté de volume.

On injecte 1 centimètre cube de la solution hypophysaire, ce qui correspond à un demi-lobes postérieur d'hypophyse de bœuf.

Voici la courbe des pulsations.

|                    |             |                            |   |   |
|--------------------|-------------|----------------------------|---|---|
| Avant l'injection. | . . . . .   | 100 pulsations par minute. |   |   |
| Après 2 minutes.   | . . . . .   | 88                         | — | — |
| — 4                | — . . . . . | 84                         | — | — |
| — 6                | — . . . . . | 86                         | — | — |
| — 10               | — . . . . . | 90                         | — | — |
| — 25               | — . . . . . | 96                         | — | — |

Ici l'épreuve est positive.

Ces deux cas se sont comportés à l'épreuve d'une manière différente. Ces résultats nous permettent de dire que le cas du second malade est très proche du goitre exophtalmique, c'est-à-dire de ce syndrome où l'irritation du système nerveux végétatif semble lié à la dysfonction thyroïdienne. Chez la première malade, rien ne nous autorise à rattacher la névrose vasomotrice à une altération du corps thyroïde. Il est possible que chez elle l'instabilité du système nerveux végétatif tienne à une autre dysfonction glandulaire. Il est certain que ces considérations peuvent avoir quelque intérêt au point de vue de la thérapeutique, mais il est non moins certain que nous ne tenons pas encore le fil d'Ariane qui nous guidera dans ce labyrinthe.

*Tachycardie paroxystique.* — Nous parlons ici de ce syndrome, car certains auteurs ont avancé que la tachycardie paroxystique n'est qu'une forme fruste du goitre exophtalmique. Les progrès de la cardiologie moderne ont montré des différences capitales entre les deux affections. Dans les plus hauts degrés de la tachycardie basedowienne, le système du cœur peut rester normal, homogénétique (Lewis), sinusal. Il en est tout autrement dans la tachycardie paroxystique vraie où ce sont des contractions anormales, des extrasystoles qui bouleversent le rythme. Si la maladie de Basedow peut, dans certains cas, s'accompagner de tachycardie paroxystique vraie, c'est là un fait rare sans doute, car Lewis ne signale pas le goitre exophtalmique dans l'étiologie de la maladie de Bouveret.

On dit que l'injection d'hypophyse peut, dans certains cas, arrêter la crise de tachycardie paroxystique essentielle. Pour notre part, nous n'avons observé qu'un cas typique de syndrome de Bouveret et l'épreuve de l'hypophyse y a été négative.

M. G..., âgé de 33 ans. Il entre à l'hôpital Saint-Antoine pour une crise typique de tachycardie paroxystique. Le cœur est très rapide à l'entrée : il a par minute 200 pulsations. Dans la nuit, le malade sent son cœur se calmer brusquement; le lendemain, il bat à 68 et on constate les signes physiques d'une maladie mitrale légère. Le surlendemain reprise de la crise qui dure 24 heures.

Huit jours après il remonte à 188.

Il s'agit donc d'une tachycardie paroxystique essentielle des plus typiques. Le malade avait été étudié antérieurement à l'électro-cardiographe par M. Josué qui avait constaté que les extrasystoles étaient à point de départ auriculaire.

L'épreuve d'hypophyse fut pratiquée le 12 mars 1912. On injecta un demi-centimètre cube de la solution hypophysaire, ce qui correspond à un quart de lobe postérieur.

Voici quelle fut la courbe du pouls :

|                             |                            |   |   |
|-----------------------------|----------------------------|---|---|
| Avant l'injection . . . . . | 152 pulsations par minute. |   |   |
| Après 5 minutes . . . . .   | 150                        | — | — |
| — 10 — . . . . .            | 150                        | — | — |
| — 15 — . . . . .            | 162                        | — | — |
| — 20 — . . . . .            | 154                        | — | — |
| — 25 — . . . . .            | 160                        | — | — |
| — 30 — . . . . .            | 150                        | — | — |
| — 35 — . . . . .            | 160                        | — | — |

L'épreuve est donc négative, mais nous devons faire remarquer que la dose que nous avons injectée a été faible; elle suffit néanmoins le plus souvent chez les basedowiens pour produire les modifications ordinaires du pouls. Enfin chez d'autres cardiaques tachycardiques, chez les tuberculeux atteints de tachycardie nous n'avons pas observé de ralentissement du pouls.

d) *Le traitement hypophysaire du goitre exophtalmique.* — Au cours de nos recherches, nous avons naturellement poursuivi le traitement de la maladie de Basedow par l'emploi systématique de l'extrait d'hypophyse. Il a été préconisé par quelques auteurs et MM. Rénon et Delille, M. Parisot, M. Houssay en ont obtenu de bons résultats.

Nous avons soumis un certain nombre de malades à un traitement hypophysaire suffisamment prolongé en employant l'extrait hypophysaire injectable de Choay. Nous ferons remarquer dès l'abord qu'il serait tout à fait excessif de considérer le traitement hypophysaire comme un spécifique de la maladie de Basedow. Il y a des malades qui n'en retirent aucun bénéfice et chez qui cette médication provoque du malaise, des nausées. Chez ceux qui sont heureusement influencés, l'amélioration n'est jamais si brusque qu'elle s'impose d'une façon nette. Elle est lente et progressive. Aussi dans la cure du goitre exophtalmique grave, ne nous sommes-nous pas crus autorisés à négliger l'emploi d'autres moyens thérapeutiques dont l'expérience a prouvé l'efficacité. C'est pourquoi nous ne pouvons, en présence de la thérapeutique complexe mise le plus souvent en usage,

donner autre chose que notre impression sur l'efficacité du traitement hypophysaire. Cette impression est que l'hypophyse exerce sur la maladie de Basedow une action utile. On peut pratiquer tous les trois jours une injection d'extrait hypophysaire correspondant à un demi-lobé postérieur d'hypophyse de bœuf. Nous faisons en moyenne 10 injections en surveillant attentivement le malade.

Nous ne conseillerons d'ailleurs pas d'instituer d'emblée le traitement hypophysaire. Le repos absolu, le salicylate de soude, l'arsenic, l'iode ou l'hémato-éthéroïdine doivent d'abord être mis en œuvre. Mais dans les formes rebelles, on obtiendra de bons résultats de l'emploi de l'hypophyse. Il nous a paru, dans deux cas, que la guérison n'a pu être obtenue que par l'utilisation simultanée de la radiothérapie et de l'hypophyse.

Comme nous l'avons dit et répété, l'extrait hypophysaire peut exercer sur le cœur une action déprimante qui n'est pas toujours sans inconvénients. Il faudra en éviter l'emploi chez les sujets qui présentent des traces d'albumine ou des signes de défaillance myocardique. Chez ces malades, il sera prudent de commencer la cure d'hypophyse en donnant le médicament par la bouche.

Le traitement ne comporte de la sorte aucun risque ; mais nous avons maintes fois vérifié qu'il est infiniment moins actif que par la voie hypodermique.

## C. — L'épreuve de l'hypophyse dans le myxœdème

a) *Étude des observations.* — Nos observations concernent des myxœdémateux typiques; il importe cependant de remarquer dès l'abord que tous, sauf R... (obs. VII), ont été soumis plus ou moins longtemps au traitement thyroïdien; il s'agit des malades hospitalisés à Bicêtre ou à la fondation Vallée, et soumis périodiquement au traitement du corps thyroïde frais. La valeur de l'épreuve de l'hypophyse n'est pas diminuée de ce fait car, lorsqu'on supprime le traitement, les différents signes du myxœdème réapparaissent et la surveillante est habituée à remarquer la bouffissure et l'apathie qui commandent la reprise du traitement thyroïdien. Nous avons choisi pour effectuer l'épreuve de l'hypophyse précisément la période qui précède cette reprise du traitement.

Cette remarque faite, un caractère domine l'épreuve de l'hypophyse dans les sept observations de myxœdème : la sensibilité cardio-vasculaire aux extraits d'hypophyse ! On voit en effet une dose répondant à un quart ou à un huitième de lobe postérieur d'hypophyse déterminer des réactions hypotensives immédiate et consécutive des plus importantes : dès la troisième minute après l'injection intramusculaire d'hypophyse la chute de pression maxima est manifeste. Dans la première demi-heure qui suit l'injection, la pression continue à baisser; la pression minima se comporte de façon variable comme chez les sujets normaux. Enfin, la pres-

sion tend à redevenir normale à la fin de la phase consécutive (par exemple 1 h. 15 après l'injection dans l'observation V). La sensibilité cardio-vasculaire aux extraits d'hypophyse est intéressante à opposer aux réactions minimales de la tension artérielle dans l'épreuve thyroïdienne sur laquelle nous reviendrons dans un autre travail.

Les modifications du pouls doivent être opposées à celles de la maladie de Basedow ; dans aucun de nos cas de myxœdème le ralentissement du pouls n'a été notable. Voici par exemple B... (obs. I) qui a 136 pulsations dans une minute avant l'épreuve de l'hypophyse et qui, dans la demi-heure après l'injection, présente 138, 136, 132 et 132 pulsations à la minute. Bien plus, dans certains cas l'accélération du pouls est beaucoup plus marquée qu'chez la plupart des sujets normaux : ainsi chez L... (obs. VI) le nombre des pulsations passe de 80 à 100, chez K... (obs. V) de 88 à 104 et chez G... (obs. III) de 92 à 112, et le pouls, dans ces cas, reste plus accéléré qu'initialement durant la première demi-heure au moins.

b) *Déduction pathogénique.* — Un mécanisme humoral spécifique ne peut actuellement expliquer par des arguments sérieux, la sensibilité cardio-vasculaire des myxœdémateux aux injections d'extraits d'hypophyse et comme l'action dépressive de nos produits hypophysaires est démontrée, il faut admettre — sans approfondir davantage le phénomène — que le myocarde des myxœdémateux est particulièrement sensible aux extraits d'hypophyse.

Quant aux effets de l'hypophyse sur le poulx, chez quelques-uns de ces mêmes malades, il est intéressant de relever leur opposition avec les réactions décrites dans la maladie de Basedow et on peut admettre qu'un mécanisme également inverse préside à leur production. Dans la tachycardie basedowienne, les accélérateurs, constamment excités, ne réagissent plus à l'hypophyse, et c'est l'action modératrice de la 10<sup>e</sup> paire qui l'emporte. N'y aurait-il pas, dans certains cas de myxœdème, une hypertonicité du nerf pneumogastrique qui permet d'expliquer l'effet prédominant de l'hypophyse sur les filets nerveux accélérateurs ou sympathique? Cette hypertonicité du pneumogastrique a été démontrée expérimentalement par Ascher et Rodt après la thyroïdectomie et il est possible que dans cet état fonctionnel la 10<sup>e</sup> paire ne réagisse plus aux injections d'extraits hypophysaires... Dès lors, c'est l'action accélératrice du sympathique qui l'emporte!

Dans une de nos observations (obs. VII), la glycosurie hypophysaire, recherchée, manquait. Cette constatation cadre avec de récentes recherches pathogéniques sur le myxœdème. On a en effet récemment insisté sur l'importance des troubles des échanges matériels dans le myxœdème. D'abord, Magnus Lévy observa chez les myxœdémateux une fixation d'oxygène environ moitié moindre que normalement. Eppinger, Falta et Rudinger signalent que l'adrénaline, au lieu d'accélérer les échanges de matière comme chez l'animal normal, reste à ce point de vue sans effet chez l'animal thyroïdectomisé. Les recherches sur les échanges hydrocarbonés — qui nous

intéressent particulièrement — sont très nombreuses : l'hypoglycémie est notée chez l'animal thyroïdectomisé (Falta et Priestley) (1), et chez les myxœdémateux (Forchbach) (2). La tolérance pour le sucre est augmentée : Hirchl (3) par exemple fait ingérer à un myxœdémateux 500 grammes de dextrose et il n'obtient pas de glycosurie.

Knöpfelmacher (4) obtient en quelque sorte la contre-épreuve de cette observation, en faisant apparaître chez des myxœdémateux la glycosurie alimentaire par le traitement thyroïdien.

Soichiro Miura (5) montre que la tolérance pour le galactose est augmentée et que la glycosurie phloridzique diminue.

Enfin l'action glycosurique de l'adrénaline (6) serait diminuée (Eppinger, Falta et Rudinger, Pick et Poncles) (7) dans le myxœdème.

Dans un cas de myxœdème de Herz (8), la glycosurie adrénalinique (100 grammes de dextrose et injection de 2 milligrammes d'adrénaline) fait défaut avant tout traitement et le traitement thyroïdien prolongé rétablit les échanges hydrocarbonés si bien que l'injection de

(1) *Biochemisch. Zeitschr.*, Bd. 13, 1908.

(2) *Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol.*, n° 75, 1914.

(3) *Jahrb. f. Psych. u. Neurol.*, 1894.

(4) *Wien. klin. Wochenschr.*, p. 244, 1904.

(5) *Biochemisch. Zeitschr.*, Bd. 51, 1913.

(6) Le professeur Gley (*Les actualités médicales. Les sécrétions internes*) a discuté (p. 83 et 84) la signification pathogénique de ce phénomène. Ici, ce fait ne nous intéresse que comme une nouvelle preuve du trouble des échanges matériels dans le myxœdème.

(7) *Wien. mediz. Wochenschr.*, 1908.

(8) *Verhandl. d. Gesellsch. f. innere Medizin in Wien*, 4 juin 1908.

100 grammes de dextrose suffit à déterminer la glycosurie.

Notre cas de myxœdème sans glycosurie hypophysaire doit être rapproché des faits précédents. Est-ce à dire que les troubles profonds des échanges hydrocarbonés existent dans tous les cas de myxœdème? Il serait imprudent de l'affirmer. Le myxœdème se complique parfois de glycosurie (Gordon, Wilson, Garnier, Strasser) et M. Lévy y a même décrit un diabète néphrogène. Cette objection d'ailleurs ne doit pas être prise en trop grande considération, depuis qu'on a insisté sur les lésions associées des glandes à sécrétion interne (Henri Claude et Gougerot).

c) *Application au diagnostic de l'insuffisance thyroïdienne.* — L'épreuve de l'hypophyse peut permettre de préciser le diagnostic de certaines formes frustes ou anormales d'insuffisance thyroïdienne.

Voici par exemple l'observation d'une jeune fille de 16 ans : obèse, ayant la face bouffie, les joues rouge violacé, les mains et les avant-bras cyanosés, atteinte de métrorragie avec douleurs abdominales et présentant une symptomatologie subjective touffue : angoisse, oppression et palpitations cardiaques; sensation de défaillance; céphalée, etc. L'épreuve de l'hypophyse a donné chez cette malade les résultats suivants :

*Épreuve de l'hypophyse* : Injection intramusculaire de 0 cm<sup>3</sup> 5 d'extrait hypophysaire (répondant à 1/4 de lobe d'hypophyse).

Repas d'épreuve habituel (voir technique).

|                     |                           |          |           |
|---------------------|---------------------------|----------|-----------|
| Avant l'injection . | 48 pulsations par minute. | P. M. 14 | ; p. m. 8 |
| Après 5 minutes.    | 68 — — —                  | — 12     | — 8       |
| — 10 —              | 68 — — —                  | — 12,5   | — 8       |
| — 1 heure 15.       | 58 — — —                  | — 13     | — 8       |

La pâleur du visage est très apparente, et la malade se plaint de coliques.

Les urines ne contiennent pas de glucose dans les 12 heures qui suivent l'injection d'extrait hypophysaire.

Dans une deuxième épreuve, après l'injection de 1 cm<sup>3</sup> 60 d'extrait hypophysaire Choay, le nombre des pulsations de 54 s'élève à 72 dans une minute et la glycosurie hypophysaire manque.

On voit que ces épreuves de l'hypophyse se rapprochent des épreuves du myxœdème et nous pensons que le diagnostic d'insuffisance thyroïdienne est confirmé par cette constatation clinique.

#### D. — L'épreuve de l'hypophyse dans l'infantilisme.

L'épreuve de l'hypophyse peut servir à caractériser les différentes formes d'infantilisme. Cette épreuve nous a fourni des résultats différents dans 6 observations d'infantilisme.

Dans deux cas d'infantilisme type Lorain, l'épreuve hypophysaire était normale. Chez un géant infantile, l'action hypotensive de l'hypophyse était presque complètement supprimée avec les doses de 1 cm<sup>3</sup> 5 et 2 cm<sup>3</sup> 5 d'extrait hypophysaire Choay (dose 5 fois plus forte que celle déterminant un effet net chez les sujets

normaux). La fréquence du pouls est également à peine modifiée et la glycosurie hypophysaire manque.

Dans deux autres cas d'infantilisme l'effet prédominant sur l'accélération du pouls est noté :

*1<sup>er</sup> cas* : Garçon de 13 ans, ayant une taille de 1 m. 50, atteint d'incontinence d'urine, présente une verge minuscule et des testicules normaux.

Injection de 1 cm<sup>3</sup> 5 d'extrait hypophysaire (Choay).

|                            |                           |   |   |
|----------------------------|---------------------------|---|---|
| Avant l'injection. . . . . | 60 pulsations par minute. |   |   |
| Après 5 minutes . . . . .  | 86                        | — | — |
| — 9 — . . . . .            | 92                        | — | — |
| — 11 — . . . . .           | 96                        | — | — |
| — 15 — . . . . .           | 96                        | — | — |
| — 30 — . . . . .           | 86                        | — | — |

*2<sup>e</sup> cas* : Fille de 12 ans en paraissant 7, atteinte de maladie de Raynaud.

Injection de 0 cm<sup>3</sup> 90 d'extrait hypophysaire (Choay).

|                             |                           |   |   |
|-----------------------------|---------------------------|---|---|
| Avant l'injection . . . . . | 72 pulsations par minute. |   |   |
| Après 5 minutes . . . . .   | 124                       | — | — |
| — 15 — . . . . .            | 124                       | — | — |
| — 35 — . . . . .            | 124                       | — | — |
| — 1 heure . . . . .         | 112                       | — | — |

A ces 2 cas, on peut opposer l'observation suivante :

C..., âgé de 14 ans et 9 mois, obèse depuis l'âge de 8 ans et pesant actuellement 60 kilogrammes. Le pannicule adipeux est surtout développé au niveau du ventre et des cuisses. Le bassin est élargi. Les poils manquent sous les aisselles et sont peu abondants sur le pubis. La verge et les testicules sont minuscules.

Injection de 1 cm<sup>3</sup> 20 d'extrait d'hypophyse (Choay).

|                             |                           |
|-----------------------------|---------------------------|
| Avant l'injection . . . . . | 84 pulsations par minute. |
| Après 5 minutes . . . . .   | 72 — —                    |
| — 9 — . . . . .             | 70 — —                    |
| — 15 — . . . . .            | 72 — —                    |
| — 20 — . . . . .            | 78 — —                    |
| — 30 — . . . . .            | 80 — —                    |

Nos documents sur l'infantilisme sont trop peu nombreux pour qu'il s'en dégage actuellement des conclusions nettes, sur le diagnostic et sur la pathogénie de ce syndrome. Toutefois, il semble que l'épreuve de l'hypophyse soit caractéristique dans notre cas de gigantisme, et le gigantisme comporte une pathogénie connue. Il semble aussi qu'on soit en droit de tirer argument de l'accélération du pouls dans l'épreuve de l'hypophyse :

1° Pour rapprocher certains cas d'infantilisme, de l'insuffisance thyroïdienne ;

2° Pour dissocier ces types cliniques de ceux dans lesquels l'hypophyse détermine un ralentissement du pouls.

#### E. — L'épreuve de l'hypophyse dans quelques autres maladies des glandes à sécrétion interne.

Pour compléter l'histoire de l'épreuve de l'hypophyse, nous avons pratiqué cette épreuve dans d'autres maladies des glandes à sécrétion interne :

Dans trois cas d'insuffisance ovarienne nous avons noté l'accélération du pouls :

1<sup>er</sup> cas : de 78 à 92, 9 minutes après l'injection de 1 cm<sup>3</sup> 5 d'extrait hypophysaire;

2<sup>e</sup> cas : de 82 à 92, 5 minutes après l'injection de 1 cm<sup>3</sup> 5 d'extrait hypophysaire;

3<sup>e</sup> cas : de 84 à 104, 9 minutes après l'injection de 2 cm<sup>3</sup> d'extrait hypophysaire.

Un phénomène analogue a été signalé dans l'insuffisance thyroïdienne. Il y aurait lieu de compléter cette étude par la recherche de la glycosurie hypophysaire, car la tolérance pour le glucose est faible et la glycosurie adrénalinique abondante dans l'insuffisance ovarienne. Il semble qu'on soit en droit d'attendre de l'étude des échanges hydrocarbonés un signe biologique distinguant nettement l'insuffisance thyroïdienne et l'insuffisance ovarienne.

Dans un cas d'acromégalie, l'épreuve de l'hypophyse était normal.

De même dans un cas de tétanie. Il est intéressant, au sujet de cette dernière maladie, d'établir une comparaison entre l'action de l'extrait d'hypophyse et celle de l'adrénaline. Falta a décrit en effet une extrême sensibilité à l'adrénaline dans la tétanie : l'adrénaline augmente rapidement la pression artérielle et la fréquence du pouls; en même temps, une pâleur extrême de tout le corps se produit, et une exacerbation de l'état tétanique a lieu.

Enfin, dans un cas de diabète gras en évolution, l'injection d'hypophyse eut des effets cardio-vasculaires

normaux, et détermina une augmentation de la glycosurie et de la diurèse. Ce cas peut être opposé à une observation récemment rapportée dans laquelle l'injection d'extrait hypophysaire augmentait la diurèse sans agir sur la glycosurie (Lereboullet, *Société médicale des hôpitaux*, 1914).

## OBSERVATIONS

---

### SUJETS N'ÉTANT PAS ATTEINTS DE MALADIES DES GLANDES A SÉCRÉTION INTERNE

---

#### A. — Injection sous-cutanée d'extraits hypophysaires.

##### Observation I.

Mme B..., âgée de 30 ans, migraineuse, d'ailleurs bien portante.

Le 5 décembre 1913 on injecte à 11 h. 45, 1 centimètre cube de sérum physiologique.

La malade n'éprouve aucune sensation.

*Pouls et pression :*

|                      |    |                |       |              |     |
|----------------------|----|----------------|-------|--------------|-----|
| Avant l'injection. . | 80 | puls. par min. | P. M. | 10-11; p. m. | 8-9 |
| Après 2 minutes .    | 84 | —              | —     | —            | —   |
| — 4 — .              | 84 | —              | —     | —            | —   |
| — 6 — .              | 84 | —              | —     | —            | —   |

A 11 h. 45 on injecte 1 centimètre cube d'extrait hypophy-

saire, ce qui correspond à un demi-lobé postérieur d'hypophyse de bœuf.

La malade pâlit très-fort : elle reste pâle pendant environ une heure. Elle éprouve des contractions intestinales avec gargouillements et va à la selle un quart d'heure après l'injection. Dans l'après-midi, elle se plaint de coliques utérines.

*Pouls et pression :*

|       |           |    |                |       |    |         |       |
|-------|-----------|----|----------------|-------|----|---------|-------|
| Après | 2 minutes | 90 | puls. par min. | P. M. | 11 | ; p. m. | 9     |
| —     | 4         | —  | 110            | —     | —  | —       | 12    |
| —     | 6         | —  | 112            | —     | —  | —       | 10-11 |
| —     | 10        | —  | 100            | —     | —  | —       | —     |
| —     | 15        | —  | 90             | —     | —  | —       | 10-9  |

Dès la deuxième minute après l'injection on perçoit un bruit de galop très net qui dure pendant plus d'une heure en s'atténuant.

De midi 25 à midi 50 la malade ingère le repas suivant :

Viande, un morceau de 70 grammes;

Pain, 100 grammes;

Glucose, 90 grammes dissous dans 2 verres d'eau.

Elle urine :

1° Avant le repas, pas de sucre;

2° A 1 h. 50 (une heure après le repas), 35 centimètres cubes renfermant 9 gr. 12 de sucre au litre;

3° A 2 h. 50, 27 centimètres cubes, ne renfermant pas de sucre.

4° A 3 h. 50, 23 centimètres cubes, ne renfermant pas de sucre.

## Observation II.

Mme Gerc..., âgée de 39 ans, nerveuse et atteinte d'un certain degré d'insuffisance ovarienne.

Le 24 juin 1913 on injecte à midi 1 centimètre cube d'extrait hypophysaire, ce qui correspond à un demi-lobé postérieur de l'hypophyse de bœuf.

Elle pâlit très fort, a des nausées; elle va à la selle.

*Pouls et pression :*

|                        |                   |       |                 |
|------------------------|-------------------|-------|-----------------|
| Avant l'injection. . . | 78 puls. par min. | P. M. | 13 ; p. m. 9-10 |
| Après 2 minutes . .    | 82                | —     | 13              |
| — 4 — . . .            | 94                | —     | 12-13           |
| — 6 — . . .            | 92                | —     |                 |

Elle absorbe, à midi 30, 100 grammes de glucose dissous dans 2 verres d'eau.

Elle urine :

1° Avant le repas, l'urine ne renferme pas de sucre ;

2° A 1 h. 30, 86 centimètres cubes renfermant du sucre : 38 gr. 02 au litre (3 gr. 26 émis);

3° A 2 h. 30, 45 centimètres cubes : 58 gr. 59 au litre : (2 gr. 64 émis);

Total 5 gr. 90 émis.

4° A 3 h. 40 et 4 h. 40, pas de sucre.

### Observation III.

Mme Vay..., âgée de 29 ans, ne se plaint que d'un vague état névropathique.

Le 21 juin 1913, on injecte, à midi, 2 centimètres cubes d'extrait hypophysaire (ce qui correspond à un lobe postérieur d'hypophyse de bœuf).

Elle pâlit extrêmement fort et a quelques nausées.

*Pouls et pression :*

|                        |                   |       |                 |
|------------------------|-------------------|-------|-----------------|
| Avant l'injection. . . | 72 puls. par min. | P. M. | 10-11 ; p. m. 7 |
| Après 2 minutes . .    | 86                | —     | 10-11           |
| — 4 — . . .            | 112               | —     | 11              |
| — 6 — . . .            | 102               | —     | 10              |
| — 8 — . . .            | 110               | —     | 9-10            |
| — 10 — . . .           | 104               | —     |                 |

On constate un bruit de galop à partir de la cinquième minute.

Elle absorbe, à midi 30, 100 grammes de glucose dissous dans 2 verres d'eau et urine :

- 1° Avant le repas, pas de sucre dans l'urine;
- 2° A 1 h. 30, 75 centimètres cubes d'urine ; pas de sucre;
- 3° A 2 h. 30, 26 centimètres cubes d'urine. Sucre, 19 gr. 23 au litre, 0 gr. 49 émis;
- 4° A 3 h. 30 et 4 h. 30, pas de sucre.

## B. — Injections intravasculaires d'extraits d'hypophyse.

### Observation IV.

L..., homme âgé de 35 ans, atteint de paralysie générale.  
Injection intravasculaire de 0 cm<sup>3</sup> 80 d'extrait hypophysaire.

|                         |     |       |             |       |     |       |    |
|-------------------------|-----|-------|-------------|-------|-----|-------|----|
| Avant l'injection . . . | 65  | puls. | par minute. | P. M. | 48; | p. m. | 4  |
| Après 2 minutes . . .   | 190 | —     | —           | —     | 42  | —     | 5  |
| — 4 — . . .             | 60  | —     | —           | —     | 47  | —     | 10 |
| — 6 — . . .             | 68  | —     | —           | —     | 47  | —     | 10 |

Pâleur extrême.

Il urine et il va à la selle.

### Observation V.

D..., homme âgé de 21 ans, imbécile, stigmates hérédos-spécifiques. Cécité.

Injection intraveineuse de 0 cm<sup>3</sup> 75 d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse.

|                       |     |                   |       |     |       |    |
|-----------------------|-----|-------------------|-------|-----|-------|----|
| Avant l'injection . . | 80  | puls. par minute. | P. M. | 15; | p. m. | 11 |
| Après 4 minutes . .   | 145 | —                 | —     | 11; | —     | 8  |
| — 7 — . .             | 70  | —                 | —     | 10; | —     | 8  |
| — 12 — . .            | 65  | —                 | —     | 10; | —     | 9  |

Pâleur extrême.

#### Observation VI.

V..., homme âgé de 30 ans, atteint de démence précoce.

Injection intraveineuse de 0 cm<sup>3</sup> 75 d'extrait hypophysaire (L. P.).

|                       |     |                   |       |     |       |    |
|-----------------------|-----|-------------------|-------|-----|-------|----|
| Avant l'injection . . | 80  | puls. par minute. | P. M. | 16; | p. m. | 10 |
| Après 2 minutes . .   | 120 | —                 | —     | 11; | —     | 7  |
| — 5 — . .             | 65  | —                 | —     | 12; | —     | 8  |
| — 8 — . .             | 60  | —                 | —     | 13; | —     | 8  |

#### Observation VII.

J..., homme âgé de 30 ans, atteint de paralysie générale.

Injection de 0 cm<sup>3</sup> 75 d'extrait hypophysaire (L. P.).

|                       |     |                   |       |     |       |    |
|-----------------------|-----|-------------------|-------|-----|-------|----|
| Avant l'injection . . | 72  | puls. par minute. | P. M. | 21; | p. m. | 12 |
| Après 3 minutes . .   | 110 | —                 | —     | 11; | —     | 9  |
| — 6 — . .             | 65  | —                 | —     | 17; | —     | 12 |
| — 8 — . .             | 70  | —                 | —     | 17; | —     | 12 |

Pâleur extrême.

Vomissements; ni miction, ni selles.

#### Observation VIII.

V..., homme âgé de 30 ans, atteint de débilité mentale.

Injection de 0 cm<sup>3</sup> 90 d'extrait du lobe postérieur d'hypophyse.

|                       |     |                   |                    |
|-----------------------|-----|-------------------|--------------------|
| Avant l'injection . . | 70  | puls. par minute. | P. M. 24; p. m. 15 |
| Après 2 minutes .     | 100 | — —               | — 16; — 15         |
| — 4 — . .             | 40  | — —               | — 11; — 7          |
| — 7 — . .             | 70  | — —               | — 13; — 9          |
| — 9 — . .             | 70  | — —               | — 16; — 12         |
| — 10 — . .            | 70  | — —               | — 17; — 19         |

Pâleur extrême.

Va uriner.

### Observation IX.

C..., homme âgé de 25 ans, microcéphale.

A 13 h. 40, évacuation de la vessie par cathétérisme urétral.

A 14 h. 40 on ramène par cathétérisme 57 centimètres cubes d'urine.

On injecte aussitôt après 0 cm<sup>3</sup> 60 d'hypophyse (L. P.) dans une veine du pli du coude.

Pâleur et hypotension.

Va à la selle (sans uriner).

A 15 h. 40 on ramène par cathétérisme urétral 67 centimètres cubes d'urines.

Pas de glycosurie.

## LES SYNDROMES ADDISONIENS

---

### A. — Forme fruste compensée.

#### Observation I.

G..., homme âgé de 24 ans, entre le 10 août 1913 à l'hôpital Saint-Antoine (salle Marjollin, lit n° 13).

Il présente les symptômes frustes de maladies d'Addison et de maladie de Basedow.

*Antécédents.* — Père mort d'une maladie de cœur; mère, trois frères et deux sœurs bien portants.

*Histoire antérieure du malade.* — Aucune maladie dans l'enfance. Il exerce à Paris, depuis deux ans, le métier de vernisseur. Le début de la maladie actuelle remonte à 10 mois. La céphalée et la fatigabilité furent les premiers symptômes; le malade remarqua aussi que sa peau brunissait, et en quelques mois, il maigrit de 5 kilos. L'asthénie augmentant le malade se décide à entrer à l'hôpital.

*État actuel du malade.* — Aspect extérieur : pigmentation généralisée du corps : la face, le cou et les organes génitaux présentent une couleur brune plus foncée que les autres parties du corps. Les muqueuses ne sont pas pigmentées. Le cou est augmenté de volume; cette augmentation paraît diffuse, mais la palpation permet de reconnaître qu'elle est due à une hypertrophie du corps thyroïde.

*Examen des organes.* — L'examen du poumon indique une légère matité et une diminution du murmure vésiculaire du sommet droit.

Les bruits du cœur ne sont modifiés ni dans leur intensité, ni dans leur rythme. Le pouls est variable d'un jour à l'autre,

nous avons compté, suivant les jours, de 70 à 100 pulsations dans une minute. La pression artérielle est de 16-8 (appareil de Pachon).

Il n'y a pas de troubles digestifs.

La rate est légèrement hypertrophiée : la zone de matité splénique est plus grande que la paume de la main et la palpation rencontre le pôle inférieur de la rate à un travers de doigt au-dessous du rebord costal.

Pas de submatité thymique.

*Examen du système nerveux : signes objectifs.* — Le tremblement des doigts est le symptôme le plus apparent : les oscillations sont menues, égales et rapides.

Les réflexes tendineux sont brusques et forts; les réflexes cutanés sont aussi exagérés : une excitation cutanée faite au niveau du mamelon détermine une contraction des muscles de la région épigastrique.

*Examen oculaire.* — Les pupilles moyennement dilatées accommodent bien à la distance et à la lumière; les mouvements des globes oculaires s'exécutent normalement. Les paupières se ferment bien. Les signes oculaires de la maladie de Basedow font donc défaut.

*Troubles vaso-moteurs.* — La recherche de la ligne vasomotrice produit une ligne rouge, gonflée urticarienne. Il y a un véritable dermographisme; la ligne de Sergent n'est pas nette.

Signes subjectifs : Le malade se plaint de fatigue dès qu'il se lève. Il voit trouble, et il accuse des maux de tête. Il est très émotif.

*Examen du sang.* — Numération des globules du sang (19 juillet 1912).

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| Globules rouges . . . . . | 3.940.000 |
| — blancs . . . . .        |           |
| Ex. quantitatif . . . . . | 4.200     |
| Ex. qualitatif :          |           |
| Polynucléaires . . . . .  | 50 p. 100 |

|                                 |      |        |
|---------------------------------|------|--------|
| Moyens mononucléaires . . . . . | 27   | p. 100 |
| Gros mononucléaires. . . . .    | 10,4 | —      |
| Lymphocytes . . . . .           | 4,6  | —      |
| Intermédiaires. . . . .         | 8    | —      |

*Action physiologique du sérum sanguin :*

L'injection du sérum de notre malade à un chien détermine une chute de la pression carotidienne analogue à celle que Gley et Cléret ont observée dans la maladie de Basedow.

*Examen des urines.* — La quantité des urines ne dépasse jamais un litre par jour. Ni albumine ni sucre.

L'épreuve de la glycosurie alimentaire (160 grammes de glucose dans 500 centimètres cubes d'eau) est négative.

La température est normale.

*Epreuve des extraits hypophysaires.* — Le 24 juillet 1912, à 8 h. 30, on donne au malade le repas d'épreuve composé de la façon suivante :

100 grammes de pain;

5 centilitres de lait;

8 morceaux de sucre.

A 9 h. 28, injection de 2 cm<sup>3</sup> 5 d'extrait hypophysaire (L. P.) Choay.

*Modifications cardio-vasculaires :*

|                    |                           |            |         |
|--------------------|---------------------------|------------|---------|
| Avant l'injection. | 74 pulsations par minute. | P. M. 15 ; | p. m. 7 |
| Après 3 minutes.   | 104 — — —                 | 15 —       | 7       |
| — 5 — —            | 87 — — —                  | — —        | —       |
| — 12 — —           | 96 — — —                  | 12 —       | 7       |
| — 47 — —           | 75 — — —                  | 10 —       | 7       |

*Modifications des urines.* — Avant l'injection, pas de glucose dans les urines. Après 1 h. 30, 20 centimètres cubes d'urines, sans glucose. Après 2 h. 30, 40 centimètres cubes d'urines; traces de glucose.

En outre, après l'injection, le malade accuse une douleur

abdominale et il va à la selle deux fois, 10 et 20 minutes après l'injection d'extraits hypophysaires.

On peut rattacher à l'épreuve des extraits hypophysaires les modifications sanguines produites au cours du traitement opothérapique : du 23 juillet 1912 au 1<sup>er</sup> août notre malade fut soumis tous les jours aux injections de 1 à 2 centimètres cubes d'extrait hypophysaire (L. P.) Choay.

Les examens successifs du sang montrent des modifications qui paraissent en rapport avec ces injections :

Le 26 juillet 1912.

|                                       |             |
|---------------------------------------|-------------|
| Globules rouges . . . . .             | 5.660.000   |
| Globules blancs :                     |             |
| Ex. quantitatif . . . . .             | 5.500       |
| Ex. qualitatif :                      |             |
| Polynucléaires . . . . .              | 61,5 p. 100 |
| Moyens mononucléaires . . . . .       | 8 —         |
| Gros mononucléaires . . . . .         | 25 —        |
| Lymphocytes . . . . .                 | 0,5 —       |
| Polynucléaires éosinophiles . . . . . | 0,5 —       |
| Intermédiaires . . . . .              | 5 —         |

Le 31 juillet 1912.

|                                       |             |
|---------------------------------------|-------------|
| Globules rouges . . . . .             | 5.120.000   |
| Globules blancs :                     |             |
| Ex. quantitatif . . . . .             | 5.000       |
| Ex. qualitatif :                      |             |
| Polynucléaires . . . . .              | 62,5 p. 100 |
| Moyens mononucléaires . . . . .       | 5 —         |
| Gros mononucléaires . . . . .         | 12,5 —      |
| Lymphocytes . . . . .                 | 2,5 —       |
| Polynucléaires éosinophiles . . . . . | 4 —         |
| Intermédiaires . . . . .              | 16,5 —      |

Le 2 août 1912 :

Globules blancs. Ex. qualitatif :

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| Polynucléaires. . . . .              | 75 p. 100 |
| Grands mononucléaires. . . . .       | 19 —      |
| Moyens mononucléaires. . . . .       | 2 —       |
| Polynucléaires éosinophiles. . . . . | 3 —       |
| Intermédiaires. . . . .              | 2 —       |

Le 6 août 1912 :

|                                       |             |
|---------------------------------------|-------------|
| Globules rouges. . . . .              | 5.910.000   |
| Globules blancs :                     |             |
| Ex. quantitatif. . . . .              | 3.000       |
| Ex. qualitatif :                      |             |
| Polynucléaires. . . . .               | 69,5 p. 100 |
| Grands mononucléaires. . . . .        | 16,5 —      |
| Moyens mononucléaires . . . . .       | 1 —         |
| Polynucléaires éosinophiles . . . . . | 5,5 —       |
| Intermédiaires . . . . .              | 7,5 —       |

## B. — Syndromes addisoniens sans insuffisance surrénale en évolution.

### Observation II (résumée).

G...; homme âgé de 34 ans.

*Antécédents.* — A 14 ans, adénite cervicale; à 20 ans tuberculose bilatérale des sommets du poumon.

*Maladie actuelle.* — A 27 ans, au retour d'une période de 28 jours, G... se sent très fatigué et, ses parents remarquent une pigmentation brune du front. A 29 ans, à la suite d'une pelade, la pigmentation cutanée se généralise : la face interne des joues et la voûte palatine se recouvrent de taches brunes confluentes; en même temps des douleurs épigastriques et des vomissements se produisent; un état de grande asthénie complétait le syndrome d'Addison.

Le professeur agrégé Pierre Lereboullet, qui soignait ce malade, n'a pas constaté d'hypotension.

Le traitement opothérapique institué fit régresser en deux mois l'asthénie et les douleurs épigastriques.

Depuis cinq ans le malade a continué ce traitement.

*Épreuve des extraits hypophysaires.* — Injection de 2 centimètres cubes d'extrait hypophysaire (L. P.) Choay.

|                    |                           |            |          |
|--------------------|---------------------------|------------|----------|
| Avant l'injection. | 98 pulsations par minute. | P. M. 18 ; | p. m. 10 |
| Après 4 minutes.   | 98 — — —                  | 17 —       | 8        |
| — 15 — —           | 112 — — —                 | 15 —       | 9        |
| — 40 — —           | 92 — — —                  | 14 —       | 8        |
| — 1 heure 55.      | 94 — — —                  | 17 —       | 8        |

### Observation III.

Lai..., femme de 36 ans, suivie par le professeur agrégé Pierre Lereboullet à la consultation de l'Hôtel-Dieu.

On note dans les *antécédents collatéraux* : deux sœurs mortes de méningite et un frère, atteint à 12 ans de coxalgie, mort à 21 ans de tuberculose pulmonaire.

Quant aux *antécédents personnels*, notre malade a toujours été malingre : à 8 mois, elle aurait présenté des signes de rachitisme ; elle marche à 2 ans. Enfant, elle était toujours pâle.

Réglée, pour la première fois à 13 ans, ses règles se sont toujours produites avec un retard de 8 à 15 jours.

Première couche à 19 ans ; l'enfant meurt d'« entérite » à l'âge de 6 mois.

Deuxième couche à 22 ans : enfant venu à 7 mois, mort en couveuse. Troisième couche à 26 ans : enfant mort pendant les couches (présentation du siège). Quatrième couche à 28 ans, l'enfant vit actuellement et est bien portant. (Les deux derniers enfants ne seraient pas du même père que les deux premiers.)

*Histoire de la maladie.* — La maladie d'Addison a débuté d'une façon insidieuse en avril 1908. La pigmentation de la peau a augmenté et les douleurs rénales sont apparues.

En juillet 1908, le traitement opothérapique (0 gr. 10 d'extrait surrénal par jour) est institué.

Au mois de février 1912, la malade est atteinte d'une angine aiguë, à la suite de laquelle la maladie d'Addison s'aggrave. Pendant onze semaines la malade reste très affaiblie et amaigrie. Des douleurs violentes dans la région épigastrique surviennent tous les jours d'abord, puis s'espacent.

Cette malade nous est envoyée par le professeur agrégé Lereboullet au mois de septembre 1913. Depuis 5 ans, cette malade n'avait pas cessé de prendre des extraits de surrénales.

*Épreuve des extraits hypophysaires.* — Injection de 2 centimètres cubes d'extraits hypophysaires (L. P.) Choay.

|                    |                           |            |         |
|--------------------|---------------------------|------------|---------|
| Avant l'injection. | 74 pulsations par minute. | P. M. 15 ; | p. m. 7 |
| Après 10 minutes.  | 80 — — —                  | 14 —       | 8       |
| — 1 heure.         | 72 — — —                  | 13 —       | 8       |

#### Observation IV (résumée).

La..., femme âgée de 37 ans, m'est envoyée par le professeur agrégé P. Lereboullet.

*Antécédents personnels.* — A 3 ans, fièvre typhoïde. Réglée à 14 ans et demi : règles douloureuses jusqu'à l'âge de 29 ans.

Gestation à 30 ans; accouchement difficile, pratiqué sous le chloroforme. Abondantes hémorragies après l'accouchement.

Les premiers symptômes de la maladie d'Addison apparurent aussitôt après cet accouchement.

L'asthénie devint rapidement considérable et une diarrhée intense et persistante se produisit.

La pigmentation de la peau fut remarquée à l'âge de 31 ans.

A cette époque, le traitement opothérapique fut institué; et depuis cette époque, les symptômes ont beaucoup diminué.

*Épreuve des extraits hypophysaires.* — Injection de 1 cmc. 5 d'extrait hypophysaire (L. P.) Choay.

|                    |                           |            |         |
|--------------------|---------------------------|------------|---------|
| Avant l'injection. | 82 pulsations par minute. | P. M. 13 ; | p. m. 8 |
| Après 10 minutes.  | 80 — —                    | — 12 —     | 8       |
| — 30 —             | 90 — —                    | — 11,5 —   | 8       |

### Observation V.

Addisonien présenté par le professeur Gilbert à ses leçons cliniques (1913-1914). Antécédents syphilitiques. L'épreuve des extraits hypophysaires a été pratiquée longtemps après le début du traitement spécifique, à une époque où l'atténuation des symptômes était cliniquement notée :

Injection de 1 cm<sup>3</sup> 40 d'extrait hypophysaire.

|                    |                           |            |         |
|--------------------|---------------------------|------------|---------|
| Avant l'injection. | 88 pulsations par minute. | P. M. 14 ; | p. m. 6 |
| Après 3 minutes.   | 82 — —                    | — 12 —     | 6       |
| — 6 —              | 84 — —                    | — 13 —     | 6       |
| — 10 —             | 76 — —                    | — 11,5 —   | 6       |
| — 20 —             | 74 — —                    | — 12,5 —   | 6       |

### C. — Syndrome addisonien avec insuffisance surrénale en évolution.

#### Observation VI.

Poi..., femme âgée de 47 ans, entrée le 1<sup>er</sup> août 1913 à l'Hôtel-Dieu, salle Sainte-Martine, lit n° 12.

*Antécédents héréditaires.* — Mère morte à 45 ans de pleurésie ; père mort à 67 ans de mal de Pott.

*Antécédents personnels.* — A l'âge de 41 ans, la malade a commencé à tousser et à cracher le sang. Depuis cette époque, l'évolution de la tuberculose pulmonaire a progressé ; on

constate en effet, à l'auscultation, des symptômes typiques de cavernes pulmonaires aux deux sommets. *Actuellement les symptômes de la maladie d'Addison sont nets.* Une pigmentation brun foncé est généralisée à tous les téguments; elle est surtout marquée au niveau de la face du cou et des mains; les seins et les organes génitaux sont moins pigmentés.

On constate enfin, sur la face interne de la joue droite, en regard de la première molaire, une tache brunâtre ayant la forme et les dimensions d'une amande.

L'asthénie est continue : la malade ne quitte jamais son lit et elle ne prend goût à aucune occupation.

La malade accuse des douleurs au niveau de l'épigastre qui parfois se généralisent sous forme de coliques dans tout le ventre.

La pression artérielle est de 9-4 le pouls est à 82.

Les troubles digestifs dépendent en partie de la tuberculose et en partie de l'insuffisance surrénale.

La malade n'a pas d'appétit; elle vomit souvent, surtout la nuit. La diarrhée, intense à son entrée, a cessé complètement depuis l'institution du traitement surrénal.

Le foie est augmenté de volume et la rate est normale.

Les réflexes tendineux et les réflexes cutanés sont normaux.

La ligne blanche surrénale existe.

La température oscille entre 38° et 39°.

L'état de cachexie augmente rapidement pendant le séjour de cette malade à l'hôpital et elle meurt le 9 novembre.

L'autopsie a confirmé le diagnostic d'insuffisance surrénale que la clinique faisait prévoir et que l'épreuve des extraits hypophysaires confirmait.

*Épreuve des extraits hypophysaires.* — Repas d'épreuve. Injection de 2 centimètres cubes d'extrait hypophysaire (L. P.) Choay.

|                       |    |                   |       |      |       |   |
|-----------------------|----|-------------------|-------|------|-------|---|
| Avant l'injection . . | 94 | puls. par minute. | P. M. | 8,5; | p. m. | 5 |
| Après 2 minutes . .   | 92 | —                 | —     | 12   | —     | 6 |
| — 20 — . .            | 96 | —                 | —     | 12   | —     | 6 |
| — 30 — . .            | 88 | —                 | —     | 10,5 | —     | 6 |
| — 42 — . .            | 92 | —                 | —     | 10   | —     | 5 |
| — 1 heure . . .       | 99 | —                 | —     | 9,5  | —     | 5 |

Les urines recueillies à chaque émission durant 24 heures ne présentent pas de traces de glucose.

### Observation VIII.

La..., homme, 57 ans, 41 n° 6 (salle Lancereaux), service du docteur Oettinger.

Fatigué et oppressé depuis le 14 mars ce malade entre dans un hôpital. On note dans les antécédents personnels la scarlatine à 25 ans.

Le malade se plaint surtout d'une gêne à respirer.

Les forces aussi ont beaucoup diminué, il ne peut plus monter les escaliers, et quelque temps avant d'entrer à l'hôpital ses forces ont décréu de jour en jour.

La peau est pigmentée et la pigmentation s'accroît si rapidement que les progrès en sont frappant à trois jours d'intervalle. La face et le tronc ont une couleur brun foncé; le scrotum est noir. La pigmentation est moins marquée sur les bras et sur les jambes.

En dehors de l'asthénie et de la pigmentation, les troubles cardio-vasculaires doivent nous retenir; la pression artérielle d'un jour à l'autre oscille 12-9 et 13-9 (à l'appareil de Pachon).

Le pouls est petit, mou et fréquent (de 100 à 110).

À ces signes il faut joindre l'acrocyanose et le phénomène de la ligne blanche qui sont très marqués.

Nous relevons encore dans l'observation clinique les renseignements suivants :

*L'appareil respiratoire* : malgré l'oppression si intense du malade, ne présente aucun signe objectif.

*L'examen neurologique* n'indique aucune modification des réflexes cutanés et tendineux.

Appareil digestif : anorexie, pas de vomissements.

Appareil urinaire : léger nuage d'albumine à la chaleur.

État général : Poids aurait diminué de plusieurs kilogrammes après le mois de mars.

*Température.* — Au-dessous de 37°, pendant son séjour à l'hôpital, monte à 38°,6 la veille de la mort.

Pas d'obnubilation intellectuelle.

Tous les symptômes précédents s'aggravent rapidement.

Le 1<sup>er</sup> juin : dyspnée extrême, cyanose, refroidissement extrême. Azotémie (1 gr. 36 d'urée dans le sérum sanguin).

*Extrait du protocole d'autopsie.* — Épanchement bilatéral des plèvres. Légère adhérence des plèvres et du poumon droit.

Poumons congestionnés. Pas de tubercule, pas d'adénopathie hilair, cœur normal.

Liquide péritonéal abondant ; foie 1.400 grammes, lisse, régulier, à la coupe : foie-muscade. Rate saine.

Reins : normaux macroscopiquement et à la coupe ils se décapsulent bien. L'examen complet des surrénales n'a pas encore été pratiqué par notre collègue Claude, l'interne actuel du docteur Oettinger, il est probable que l'examen histologique révélera des lésions importantes car l'épreuve des extraits hypophysaires suivante confirme le diagnostic clinique d'insuffisance surrénale aiguë :

*Épreuve hypophysaire.* — L'injection de 1 cm<sup>3</sup> 75 détermine une courbe d'hypertension dans les 50 minutes qui suivent l'injection :

|                                       | Pression. | Pouls. |
|---------------------------------------|-----------|--------|
| Avant l'injection . . . . .           | 13-9      | 100    |
| 5 minutes après l'injection . . . . . | 17-10     | 90     |
| 10 — — — — —                          | 16,5-10   | 104    |
| 20 — — — — —                          | 15-10     | 100    |
| 30 — — — — —                          | 13-8      | 100    |
| 50 — — — — —                          | 12-9      | 100    |

### Observation VIII.

M..., homme âgé de 48 ans, atteint de tuberculose péritonéale et auprès duquel, en raison des symptômes d'insuffisance surrénale, mon collègue Gutmann m'a appelé, afin de rechercher l'épreuve des extraits hypophysaires.

*Épreuve des extraits hypophysaires.* — Injection de 1 cm<sup>3</sup> 40 d'hypophyse Choay.

|                       |                       |                   |
|-----------------------|-----------------------|-------------------|
| Avant l'injection . . | 120 puls. par minute. | P. M. 11; p. m. 8 |
| Après 3 minutes . .   | 116 —                 | — 14 — 10,5       |
| — 10 — . .            | 116 —                 | — 14,5 — 10       |
| — 20 — . .            | 114 —                 | — 14,5 — 10       |
| — 30 — . .            | 116 —                 | — 14 — 9          |
| — 45 — . .            | 118 —                 | — 14 — 9          |

L'autopsie de ce malade a montré une dégénérescence caséuse complète de la surrénale droite et un épuisement fonctionnel complet de la surrénale gauche. (Nous reviendrons ailleurs avec Gutmann sur cette intéressante observation.)

### Observation IX.

Addisonien typique avec tuberculose pulmonaire, présenté par le professeur Gilbert à ses leçons cliniques (1913-1914).

*Épreuve des extraits hypophysaires.* — Repas d'épreuve.

Injection de 1 cm<sup>3</sup> 50 d'extrait hypophysaire (L. P.) Choay.

|                       |                      |                   |
|-----------------------|----------------------|-------------------|
| Avant l'injection . . | 82 puls. par minute. | P. M. 10; p. m. 3 |
| Après 3 minutes . .   | 80 —                 | — 12 — 5          |
| — 7 — . .             | 72 —                 | — 13 — 6          |
| — 35 — . .            | 72 —                 | — 9 — 5           |

Pas de glycosurie.

## D. — Insuffisance surrénale sans syndrome addisonien.

### Observation X.

R..., fille de 9 ans, entrée le 15 avril 1914, salle Blache, aux Enfants-Malades, atteinte de fièvre typhoïde et présentant des symptômes d'insuffisance surrénale : somnolence très-marquée, hypotension marquée.

134 pulsations radiales en une minute et petitesse extrême du poulx. Ballonnement du ventre.

Ligne blanche de Sergent.

*Epreuve des extraits hypophysaires du 23 avril 1914* : Injection de 0 cm<sup>3</sup> 60 d'extrait hypophysaire (L. P.) Choay.

|                       |                       |       |    |       |   |
|-----------------------|-----------------------|-------|----|-------|---|
| Avant l'injection . . | 104 puls. par minute. | P. M. | 9; | p. m. | 6 |
| Après 6 minutes . .   | 92 . . . —            | —     | 9  | —     | 7 |
| — 20 . . . —          | 112 . . . —           | —     | 10 | —     | 7 |
| — 25 . . . —          | 108 . . . —           | —     | 10 | —     | 7 |
| — 45 . . . —          | 108 . . . —           | —     | 11 | —     | 8 |
| — 1 heure . . .       | 100 . . . —           | —     | 10 | —     | 7 |
| — 1 h. 15 min . .     | 96 . . . —            | —     | 9  | —     | 7 |

*Epreuve du 21 mai (résumée).*

Même injection.

|                       |                       |       |    |       |   |
|-----------------------|-----------------------|-------|----|-------|---|
| Avant l'injection . . | 120 puls. par minute. | P. M. | 7; | p. m. | 5 |
| Après 30 minutes . .  | 116 . . . —           | —     | 8  | —     | 6 |

*Epreuve du 4 juin (résumée).*

Même injection.

|                       |                      |       |    |       |   |
|-----------------------|----------------------|-------|----|-------|---|
| Avant l'injection . . | 96 puls. par minute. | P. M. | 7; | p. m. | 5 |
| Après 5 minutes . .   | 92 . . . —           | —     | 8  | —     | 5 |
| — 30 . . . —          | 100 . . . —          | —     | 7  | —     | 5 |

*Epreuve du 22 juin* (au départ de R... en convalescence).  
Même injection.

|                       |                       |           |         |
|-----------------------|-----------------------|-----------|---------|
| Avant l'injection . . | 124 puls. par minute. | P. M. 10; | p. m. 7 |
| Après 5 minutes . .   | 104                   | — 10      | — 6     |
| — 9 — . .             | 124                   | — 9       | — 6     |
| — 16 — . .            | 116                   | — 8,5     | — 6     |
| — 26 — . .            | 116                   | — 8       | — 5     |

## MALADES ATTEINTS DE GOITRE EXOPHTALMIQUE

### Observation I.

Mme Val..., âgée de 28 ans, goitre exophtalmique tout à fait typique évoluant depuis un an. Il s'agit d'une forme sévère ayant entraîné une perte de poids de 52 livres.

L'épreuve est pratiquée le 14 février 1913, à 4 h. 3/4 : on injecte 1 centimètre cube d'eau salée. La malade n'éprouve aucune sensation. Le pouls reste invariable et à 4 h. 55 on injecte 1 centimètre cube (= un demi-lobe postérieur) de la solution hypophysaire. La malade éprouve une sensation de chaleur, en bouffée, puis elle pâlit très fort. Elle éprouve quelques nausées, des coliques et elle va à la garde-robe. Dans la suite, elle ressent d'assez violentes coliques utérines.

#### *Pouls et pression :*

|                     |                       |       |    |         |       |
|---------------------|-----------------------|-------|----|---------|-------|
| Avant l'injection.  | 132 puls. par minute. | P. M. | 13 | ; p. m. | 8-9   |
| Après 2 minutes.    | 97                    | —     | —  | 15 +    |       |
| — 4 —               | 90                    | —     | —  | 14-15   | — 9   |
| — 6 —               | 102                   | —     | —  |         |       |
| — 10 —              | 102                   | —     | —  | 12 1/2  | — 9   |
| A 7 heures du soir. | 133                   | —     | —  | 13      | — 8-9 |

De 5 h. 15 à 5 h. 20 elle prend un repas ainsi composé :

Un morceau de viande;

100 grammes de pain;

90 grammes de glucose dans 2 verres d'eau.

Elle urine :

1° Avant le repas, pas de sucre;

2° 6 h. 25, 242 centimètres cubes : sucre, 18 gr. 50 au litre (4 gr. 48 émis);

3<sup>o</sup> 7 h. 25, 110 centimètres cubes : sucre, 10 gr. 36 au litre (1 gr. 14 émis);

Total : 5 gr. 62 émis.

4<sup>o</sup> 8 h. 25, 36 centimètres cubes, pas de sucre.

N. B. — L'ingestion du même repas sans injection d'hypophyse, provoque une très légère glycosurie (0 gr. 28 de sucre émis).

## Observation II.

Mme Gris..., âgée de 28 ans. La maladie de Basedow est très nette sans être très marquée : elle dure depuis 4 ans.

L'épreuve est pratiquée le 26 décembre 1913. A midi, on injecte 2 centimètres cubes d'extrait hypophysaire (ce qui correspond à un lobe postérieur).

La malade éprouve dans le côté une douleur assez forte mais très passagère. Elle pâlit très fort mais ne va pas à la selle.

### *Pouls et pression :*

|                     |                      |                      |
|---------------------|----------------------|----------------------|
| Avant l'injection . | 98 puls. par minute. | P. M. 10-11; p. m. 8 |
| Après 2 minutes.    | 80 —                 | — 11-12 — 8 +        |
| — 4 — .             | 86 —                 | — 12                 |
| — 6 — .             | 94 —                 | — 10-11              |
| — 8 — .             | 100 —                | — 10-11              |
| — 10 — .            | 100 —                | — 10 +               |
| A 7 heures du soir. | 100 —                | — 11 — 8             |

Elle prend, de midi 40 à 1 h. 15, un repas ainsi composé : un morceau de viande; pain 100 grammes; glucose 90 grammes dans 2 verres d'eau.

Elle urine :

1<sup>o</sup> Avant le repas, pas de sucre;

2<sup>o</sup> 2 h. 15, 130 centimètres cubes : sucre, 22 gr. 50 au litre (2 gr. 92 émis);

3° 3 h. 15, 24 centimètres cubes : sucre, 9 gr. 12 au litre (0 gr. 22 émis);

Total : 3 gr. 14 émis.

4° 4 h. 15, 27 centimètres cubes, pas de sucre.

### Observation III.

Mlle Per..., âgée de 24 ans. Maladie de Basedow datant de deux ans, mais peu intense : l'état général est bon.

L'épreuve est pratiquée le 14 novembre 1913.

A midi on injecte 1 centimètre cube d'eau salée.

La malade n'éprouve aucune sensation, il n'y a aucun effet sur le pouls, qui reste à 118.

A midi 5 on injecte 1 centimètre cube d'extrait hypophysaire (ce qui correspond à un demi-lobe postérieur d'hypophyse de bœuf). La malade pâlit très fort.

*Pouls et pression :*

|                       |                           |                   |
|-----------------------|---------------------------|-------------------|
| Avant l'injection . . | 118 puls. par minute.     | P. M. 12; p. m. 8 |
| Après 2 minutes. .    | 108 — —                   | 12                |
| — 6 — .               | 98 (léger bruit de galop) |                   |
| — 8 — .               | 104 puls. par minute.     |                   |
| — 10 — .              | 106 — —                   | 12 — 8            |
| A 4 heures 1/2. . .   | 102 —                     |                   |

Elle prend de 12 h. 30 à 12 h. 55, le repas suivant : un morceau de viande; 100 grammes de pain; 90 grammes de glucose dans 2 verres d'eau.

L'urine recueillie, d'heure en heure, ne renferme de sucre dans aucun échantillon.

### Observation IV.

Mme Pign..., âgée de 47 ans, atteinte de goitre exophtalmique depuis environ 3 ans. Il s'agit d'une forme grave

ayant entraîné une chute de poids de plus de 40 livres. La maladie de Basedow est évidente : le goitre est peu volumineux et dur sans thrill; l'exophtalmie et le tremblement sont très nets. Elle a de la boulimie, des sucurs et de la diarrhée; l'équilibre leucocytaire comporte 64 p. 100 de mononucléaires. Ce qui domine, ce sont les phénomènes cardiaques. Le cœur est très rapide, extrêmement arythmique par production incessante d'extrasystoles.

Il existe un souffle cardiaque léger, que l'arythmie empêche d'identifier avec précision; il semble qu'il s'agisse d'une insuffisance aortique.

Cette malade se plaint surtout de palpitations : il semble qu'elle ait par moments, des crises de tachycardie paroxysmique.

L'épreuve est pratiquée le 21 juin 1913. A 11 h. et demie on injecte 2 centimètres cubes d'extrait hypophysaire (ce qui correspond à un lobe postérieur). Elle pâlit très fort, éprouve des coliques et ne va pas à la selle.

*Pouls et pression :*

|                       |     |                   |                    |
|-----------------------|-----|-------------------|--------------------|
| Avant l'injection . . | 150 | puls. par minute. | P. M. 17; p. m. 10 |
| Après 2 minutes. .    | 142 | — —               | — 18               |
| — 6 — . .             | 138 | — —               | — 17               |
| — 8 — . .             | 128 | — —               |                    |
| — 10 — . .            | 130 | — —               | — 16               |
| — 12 — . .            | 94  | — —               | — 14               |
| — 15 — . .            | 95  | — —               |                    |
| — 20 — . .            | 104 | — —               |                    |
| — 25 — . .            | 96  | — —               | — 12,9             |
| — 45 — . .            | 99  | — —               | — 15               |

On remarque que le pouls qui est au début très arythmique devient régulier à partir de la huitième minute.

Cet effet se fait sentir pendant 2 jours puis l'arythmie réapparaît.

La malade ingère de midi 5 à midi 15 le repas suivant : un

morceau de viande; 100 grammes de glucose dans 2 verres d'eau.

Elle urine :

1° Avant le repas pas de sucre ;

2° A 11 h. 5, 144 centimètres cubes : sucre, 15 gr. 2 au litre (2 gr. 25 émis);

3° A 2 h. 15, 140 centimètres cubes : sucre, 48 gr. 54 au litres (6 gr. 08 émis);

4° A 8 h. 15, 34 centimètres cubes : sucre, 4 gr. 56 au litre (0 gr. 15 émis).

Total 9 gr. 20 émis.

### Observation V.

Mme Mouil..., âgée de 27 ans. Elle est atteinte de goitre exophtalmique depuis novembre 1912. Goitre exophtalmique typique. L'épreuve est pratiquée le 22 mai 1913 à midi et demi on injecte 1 centimètre cube d'eau salée, ce qui ne produit aucune modification de la fréquence du poulx. A midi 35, on injecte 1 centimètre cube de la solution hypophysaire (ce qui correspond à un demi-lobe postérieur). La malade pâlit très fort, elle éprouve quelques nausées et des coliques, mais elle ne va pas à la selle.

*Poulx et pression :*

|                        |                       |                    |
|------------------------|-----------------------|--------------------|
| Avant l'injection. . . | 132 puls. par minute. | P. M. 15; p. m. 10 |
| Après 2 minutes . . .  | 114 — —               | — 15               |
| — 4 — . . .            | 92 — —                | — 16 — 11          |
| — 6 — . . .            | 99 — —                |                    |
| — 8 — . . .            | 102 — —               | — 14               |
| A 4 heures . . . . .   | 140 — —               | — 16 — 11          |

Elle ingère de 1 h. 15 à 1 h. 25 un repas comprenant : un morceau de viande, 100 grammes de pain, 90 grammes de glucose dissous dans deux verres d'eau. Elle urine :

- 1° Avant le repas, pas de sucre dans l'urine;  
2° A 2 h. 15, 104 centimètres cubes : sucre, 3 gr. 69 au litre (0 gr. 38 émis);  
3° A 3 h. 25, 40 centimètres cubes : sucre, 8 gr. 09 au litre (0 gr. 32 émis);  
Total : 0 gr. 70 émis.  
4° A 4 h. 45, 29 centimètres cubes, pas de sucre.

### Observation VI.

Mme Mors..., âgée de 46 ans, goitre exophtalmique ancien, à symptômes nets. Ce qui domine, c'est l'éréthisme nerveux. Elle a des étouffements, des sueurs, de la diarrhée.

L'épreuve est pratiquée le 29 mai 1913. On injecte à 11 h. et demie 1 centimètre cube de la solution hypophysaire (ce qui correspond à un demi-lobe postérieur). La malade pâlit assez fort. Elle éprouve quelques coliques, mais ne va pas à la selle.

*Pouls et pression :*

|                        |                       |                   |
|------------------------|-----------------------|-------------------|
| Avant l'injection. . . | 160 puls. par minute. | P. M. 14; p. m. 9 |
| Après 2 minutes . .    | 154 — — —             | 14                |
| — 4 — . .              | 154 — —               |                   |
| — 6 — . .              | 140 — —               | 15                |
| — 8 — . .              | 140 — —               |                   |
| — 10 — . .             | 140 — —               |                   |

Elle ingère de 11 h. 15 à midi 15, un repas composé de : 100 grammes de pain, 90 grammes de glucose dans 2 verres d'eau. Elle urine :

- 1° Avant le repas, pas de sucre dans l'urine;  
2° A 1 h. 15, 100 centimètres cubes : sucre, 11 gr. 85 au litre (1 gr. 20 émis);  
3° A 2 h. 15, 71 centimètres cubes : sucre, 15 gr. 26 au litre (0 gr. 08 émis);

4° A 3 h. 15, 35 centimètres cubes : sucre, 9 gr, 74 au litre (0 gr. 34 émis).

Total : 2 gr. 62 émis.

N. B. — L'injection du repas sans injection, l'hypophyse fait excréter 0 gr. 40 du sucre. \*

### Observation VII.

Mme Verh..., âgée de 33 ans, atteinte d'une maladie de Basedow des plus typiques ayant débuté en juin 1908. L'épreuve est répétée plusieurs fois, toujours avec des résultats analogues. Voici une épreuve, 28 janvier 1913. On injecte à 10 h. 33, 0 cm<sup>3</sup> 5 de solution hypophysaire (correspondant à un quart de lobe postérieur).

*Pouls et pression :*

|                       |                       |                    |
|-----------------------|-----------------------|--------------------|
| Avant l'injection . . | 120 puls. par minute. | P. M. 13 ; p. m. 9 |
| A 10 h. 40. . . . .   | 90 — — —              | 14 — 10            |
| A 10 h. 45. . . . .   | 92 — — —              | 13,5 — 10          |
| A 10 h. 50. . . . .   | 96 — — —              | 13 — 9             |

### Observation VIII.

Mme Jacq..., goître exophtalmique très net datant de 1911 et survenu 2 ans après une hystérectomie. A 9 h. 52 on injecte 1 centimètre cube d'extrait hypophysaire (ce qui correspond à un demi-lobe postérieur).

*Pression et pouls :*

|                     |                       |                     |
|---------------------|-----------------------|---------------------|
| Avant l'injection . | 136 puls. par minute. | P. M. 19 ; p. m. 10 |
| A 10 h. . . . .     | 92 — — —              | 21 — 11,5           |
| A 10 h. 6. . . . .  | 90 — — —              | 19,5 — 12           |
| A 10 h. 15. . . . . | 88 — — —              | 18 — 12             |
| A 10 h. 20. . . . . | 88 — — —              | 17,5 — 12           |
| A 10 h. 30. . . . . | 90 — — —              | 18,5 — 13           |

### Observation IX.

Mme Dum..., 22 ans. Elle est atteinte d'un goitre exophthalmique à symptomatologie très complète. On pratique chez elle l'épreuve, le 31 juillet 1913, on injecte 1 centimètre cube d'extrait hypophysaire (ce qui correspond à un demi-lobe postérieur).

*Pouls :*

|                   |                            |   |   |
|-------------------|----------------------------|---|---|
| Avant l'injection | 132 pulsations par minute. |   |   |
| Après 1 minute    | 120                        | — | — |
| — 2 —             | 120                        | — | — |
| — 3 —             | 104                        | — | — |
| — 5 —             | 104                        | — | — |
| — 10 —            | 104                        | — | — |
| — 19 —            | 108                        | — | — |
| — 20 —            | 114                        | — | — |
| — 30 —            | 116                        | — | — |

### Observation X.

Mme Bris..., âgée de 29 ans. Elle est atteinte d'un goitre exophthalmique très typique et très grave qui lui fait perdre plus de 40 livres depuis le début de la maladie qui semble remonter à juillet 1912.

On pratique l'épreuve le 19 décembre 1912 : on injecte seulement 1/2 centimètre cube d'extrait hypophysaire ce qui répond à 1/4 de lobe postérieur d'hypophyse. La malade pâlit, va à la selle, a des nausées.

*Pouls et pression :*

|                    |                           |                    |
|--------------------|---------------------------|--------------------|
| Avant l'injection. | 120 pulsations par minute | P. M. 14 ; p. m. 9 |
| Après 2 minutes :  | 114                       | — — — 17           |
| — 5 —              | 114                       | — — — 17-18        |
| — 7 —              | 114                       | — — —              |

Comme la malade ne peut absorber la solution sucrée qui détermine des nausées, on n'a pu étudier la glycosurie.

### Observation XI.

M. Charl..., âgé de 42 ans, employé de bureau. Goitre exophtalmique très typique ayant débuté insidieusement et évoluant depuis huit à dix mois. Le malade qui pesait 90 kilogrammes, est tombé à 60 kilogrammes. On pratique l'épreuve le 15 mars 1912, en injectant à midi 1 cm<sup>3</sup> 5 de solution hypophysaire, ce qui correspond à 3/4 de lobe postérieur. Le malade pâlit; il a des coliques et va à la selle au bout de 20 minutes.

#### *Pouls et pression :*

|                     |                            |                    |
|---------------------|----------------------------|--------------------|
| Avant l'injection . | 114 pulsations par minute. | P. M. 21; p. m. 10 |
| Après 7 minutes.    | 106 — — —                  | 18 — 10            |
| — 20 — .            | 104 — — —                  | 17 — 9 1/2         |
| A 7 h. 1/2 soir . . | 104 — — —                  | 21 — 9 1/2         |

Par ingestion d'un repas sucré, équivalant à 75 grammes de glucose, il y a émission d'urine sucrée, renfermant en totalité 3 grammes de sucre.

Sans injection hypophysaire le même repas fait éliminer 0 gr. 51 de sucre.

### Observation XII.

M. Vid..., âgé de 28 ans, comptable malade depuis environ 1 an. Goitre exophtalmique très net, sans être très intense. Le goitre est volumineux, animé de battements; l'exophtalmie est modérée, la tachycardie et le tremblement de même. Le sujet est extrêmement nerveux, depuis 2 ans il a maigri de 7 kilos; on pratique l'épreuve hypophysaire le mercredi

7 août 1912, en injectant à midi 2 centimètres cubes de la solution hypophysaire, ce qui correspond à un lobe postérieur d'hypophyse. Le malade pâlit; il éprouve quelques nausées; il va à la selle abondamment et en diarrhée.

*Pouls et pression :*

|                     |                           |          |               |
|---------------------|---------------------------|----------|---------------|
| Avant l'injection . | 95 pulsations par minute. | P. M. 17 | (App. Potain) |
| Après 3 minutes.    | 80                        | —        | —             |
| — 5 —               | 82                        | —        | 16 1/2        |
| — 10 —              | 79                        | —        | 15            |
| — 15 —              | 82                        | —        | 15 1/2        |
| — 5 heures soir     | 93                        | —        | 16 1/2        |

Le malade absorbe de midi 45 à 1 heure un repas sucré, correspondant à 150 grammes de glucose.

Il urine :

1° Avant le repas, pas de sucre;

2° A 2 heures, 140 centimètres cubes; sucre, 4 gr. 84 au litre (0 gr. 68 émis);

3° A 3 heures, 64 centimètres cubes; sucre, 8 gr. 01 au litre (0 gr. 51 émis);

Total : 1 gr. 19 émis.

**Observation XIII.**

M. Gal..., âgé de 30 ans. Il présente un syndrome de Basedow à début presque brusque. C'est en une vingtaine de jours que s'est constitué le tableau typique de l'affection : exophtalmie, tremblement, tachycardie, goitre régulier et mou, diarrhée, sueurs, irritabilité extrême. L'épreuve est pratiquée le 25 février 1913, par injection à 9 h. 20 du matin de un demi-centimètre cube de la solution hypophysaire (ce qui correspond à un quart de lobe postérieur) d'hypophyse seulement.

*Pouls et pression :*

| Avant l'injection. . |              | 100 pulsations par minute. |   | P. M. 16 ; p. m. 8 |         |
|----------------------|--------------|----------------------------|---|--------------------|---------|
| A                    | 9 heures 25. | 100                        | — | —                  | 18 — 11 |
| —                    | 9 — 33.      | 90                         | — | —                  | 17 — 9  |
| —                    | 9 — 43.      | 96                         | — | —                  | 15 — 9  |
| —                    | 10 —         | 96                         | — | —                  | 15 — 9  |
| —                    | 10 — 15.     | 96                         | — | —                  | 14 — 9  |

## MYXŒDÉMATEUX

### Observation I.

B..., homme âgé de 23 ans, atteint d'épilepsie, de cécité et d'idiotie; on observe en outre les signes de myxœdème suivants :

Cheveux rares, front ridé, quelques rides sous les yeux, mains courtes et épaisses, peau flasque et ridée, thorax allongé, ventre un peu saillant, langue épaisse.

Cuisses et jambes arquées.

Gros orteil relativement long.

Acroasphyxie, frilosité, pied plat valgus, gesticulations stéréotypées continues.

R. W., négative.

*Epreuve des extraits hypophysaires.* — Injection intramusculaire de 0 cm. 70 d'extraits hypophysaires (lobe postérieur) Choay.

|                     |     |            |     |         |       |     |       |   |
|---------------------|-----|------------|-----|---------|-------|-----|-------|---|
| Avant l'injection . | 136 | pulsations | par | minute. | P. M. | 14; | p. m. | 8 |
| Après 3 minutes.    | 138 | —          | —   | —       | —     | 14  | —     | 9 |
| — 6 —               | 136 | —          | —   | —       | —     | 13  | —     | 9 |
| — 12 —              | 132 | —          | —   | —       | —     | 12  | —     | 9 |
| — 30 —              | 132 | —          | —   | —       | —     | 11  | —     | 9 |

### Observation II.

V..., femme âgée de 39 ans, hospitalisée à B... depuis l'âge de 17 ans; l'observation de cette malade a été utilisée par le docteur Bourneville dans la description qu'il a faite de l'œdème myxœdémateux. Actuellement l'habitus ne laisse aucun

doute sur le diagnostic de myxœdème, bien que la malade ait été soumise au traitement thyroïdien dès son entrée à l'hospice de B...

*Epreuve des extraits hypophysaires.* — Injection intramusculaire de 1 centimètre cube d'extraits hypophysaires (lobe postérieur) Choay.

|                    |                           |       |     |       |   |
|--------------------|---------------------------|-------|-----|-------|---|
| Avant l'injection. | 96 pulsations par minute. | P. M. | 12; | p. m. | 8 |
| Après 4 minutes    | 86                        | —     | —   | 12    | 7 |
| — 8 —              | 84                        | —     | —   | 12    | 6 |
| — 13 —             | 84                        | —     | —   | 11    | 6 |
| — 22 —             | 96                        | —     | —   | 10    | 6 |
| — 55 —             | 90                        | —     | —   | 10    | 7 |

### Observation III.

G..., femme âgée de 26 ans, comme la précédente ancienne malade de Bourneville, atteinte d'œdème myxœdémateux typique.

*Epreuve des extraits hypophysaires.* — Injection intramusculaire d'extrait hypophysaire L. P.

|                   |                           |       |     |       |   |
|-------------------|---------------------------|-------|-----|-------|---|
| Avant l'injection | 98 pulsations par minute. | P. M. | 11; | p. m. | 7 |
| Après 4 minutes.  | 96                        | —     | —   | 11    | 6 |
| — 6 —             | 96                        | —     | —   | 11    | 6 |
| — 12 —            | 120                       | —     | —   | 9     | 6 |
| — 28 —            | 112                       | —     | —   | 9     | 6 |
| — 1 heure.        | 112                       | —     | —   | 9     | 6 |
| — 1 h. 40 m.      | 72                        | —     | —   | 11    | 7 |

### Observation IV.

H..., fille âgée de 16 ans est atteinte de myxœdème.

Père alcoolique; cette malade est la quatrième de 6 enfants; les 5<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> enfants sont morts l'une avec les convulsions, l'autre de diphtérie à 14 mois. Cette malade est amenée à

l'hôpital des Enfants-Malades à l'âge de 2 ans 1/2 : l'apathie et leurs tares intellectuelles font penser au myxœdème. La malade contracte le croup et la rougeole, les signes de myxœdème se développent et à l'âge de 4 ans, l'enfant qui ne marche pas encore seule, présente une face bouffie dont la peau est rugueuse et violacée. Les mains sont froides, le thorax un peu saillant, et l'abdomen très développé, le développement adipeux est important dans les régions crurales et fessières, les amygdales un peu grosses. Malgré le traitement thyroïdien, les signes ne régressent pas complètement, et ils réapparaissent dès qu'on supprime le traitement.

*Poids et taille :*

|                   |                           |
|-------------------|---------------------------|
| A 6 ans . . . . . | 16 kilogrammes et 0 m. 83 |
| A 10 — . . . . .  | 21 — et 1 m. 07           |
| A 12 — . . . . .  | 24 — et 1 m. 14           |
| A 16 — . . . . .  | 41 — et 1 m. 38           |

*Epreuve des extraits hypophysaires.* — Injection intramusculaire de 0 cm<sup>3</sup> 60 d'extraits hypophysaires (L. P.) Choay.

|                     |                           |           |         |
|---------------------|---------------------------|-----------|---------|
| Avant l'injection . | 76 pulsations par minute. | P. M. 10; | p. m. 6 |
| Après 7 minutes.    | 80 — —                    | — 9 —     | 3       |
| — 12 —              | 82 — —                    | — 9 —     | 6       |
| — 20 —              | 84 — —                    | — 8 —     | 6       |
| — 55 —              | 86 — —                    | — 8 —     | 6       |
| — 1 h. 05 .         | 80 — —                    | — 9 —     | 7       |

### Observation V.

K..., femme âgée de 22 ans, est atteinte de myxœdème.

*Epreuve des extraits hypophysaires.* — Injection intramusculaire de 0 cm<sup>3</sup> 75 d'extraits hypophysaires (L. P.) Choay.

|                     |                           |           |         |
|---------------------|---------------------------|-----------|---------|
| Avant l'injection . | 88 pulsations par minute. | P. M. 12; | p. m. 8 |
| Après 3 minutes     | 92 — —                    | — 11      | — 7     |
| — 7 —               | 105 — —                   | — 11      | — 7     |
| — 22 —              | 104 — —                   | — 11      | — 7     |
| — 1 h. 15 .         | 88 — —                    | — 11      | — 7     |

### Observation VI.

L..., femme âgée de 21 ans est atteinte de myxœdème. (Puberté à 18 ans).

*Epreuve des extraits hypophysaires.* — Injection intramusculaire de 0 cm<sup>3</sup> 80 d'extraits hypophysaires (L. P.) Choay.

|                     |                           |           |         |
|---------------------|---------------------------|-----------|---------|
| Avant l'injection . | 82 pulsations par minute. | P. M. 12; | p. m. 7 |
| Après 3 minutes     | 100 — —                   | — 11      | — 7     |
| — 9 —               | 100 — —                   | — 10      | — 6     |
| — 15 —              | 90 — —                    | — 9       | — 6     |
| — 25 —              | 92 — —                    | — 9       | — 6     |
| — 50 —              | 80 — —                    | — 9       | — 6     |
| — 1 h. 40 .         | 80 — —                    | — 10      | — 7     |
| — 2 h. 15 .         | 83 — —                    | — 11      | — 9     |

### Observation VII.

R..., garçon âgé de 5 ans 1/2, atteint de myxœdème typique. Repas d'épreuve habituel (voir technique).

*Epreuve des extraits hypophysaires.* — Injection intramusculaire de 0 cm<sup>3</sup> 90 d'extraits hypophysaires (L. P.) Choay.

|                     |                           |           |         |
|---------------------|---------------------------|-----------|---------|
| Avant l'injection . | 92 pulsations par minute. | P. M. 11; | p. m. 7 |
| Après 5 minutes     | 92 — —                    | — 10,5    | — 7     |
| — 15 —              | 92 — —                    | — 9       | — 7     |
| — 35 —              | 100 — —                   | — 8,5     | — 7     |
| Après 1 heure. .    | 92 — —                    | — 9       | — 7     |

Pas de glucose dans les urines.



## CONCLUSIONS

---

I. Nous avons décrit l'effet hypotenseur, passager ou prolongé, de certains extraits hypophysaires chez l'homme, chez le chien et chez le lapin.

II. L'étude de l'épreuve de l'hypophyse (c'est-à-dire des modifications cardio-vasculaires et glycosuriques avant et après une injection d'extrait hypophysaire) dans les maladies des glandes à sécrétion interne, a fourni les résultats suivants :

1° Dans les syndromes addisoniens avec insuffisance surrénale en évolution, la courbe de la tension artérielle est inverse de la courbe normale et la glycosurie hypophysaire manque.

2° Dans la maladie de Basedow, les extraits d'hypophyse ralentissent le pouls (phénomène qui fait défaut dans d'autres formes de tachycardie) et la glycosurie hypophysaire est parfois augmentée.

3° Dans l'insuffisance thyroïdienne, les extraits d'hypophyse le plus souvent accélèrent les pulsations cardiaques et restent sans effet sur la glycosurie.

4° Enfin, l'épreuve de l'hypophyse permet de caractériser différentes formes d'infantilisme.

Vu : le Président,  
MARFAN

Vu : le Doyen,  
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :  
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,  
L. LIARD